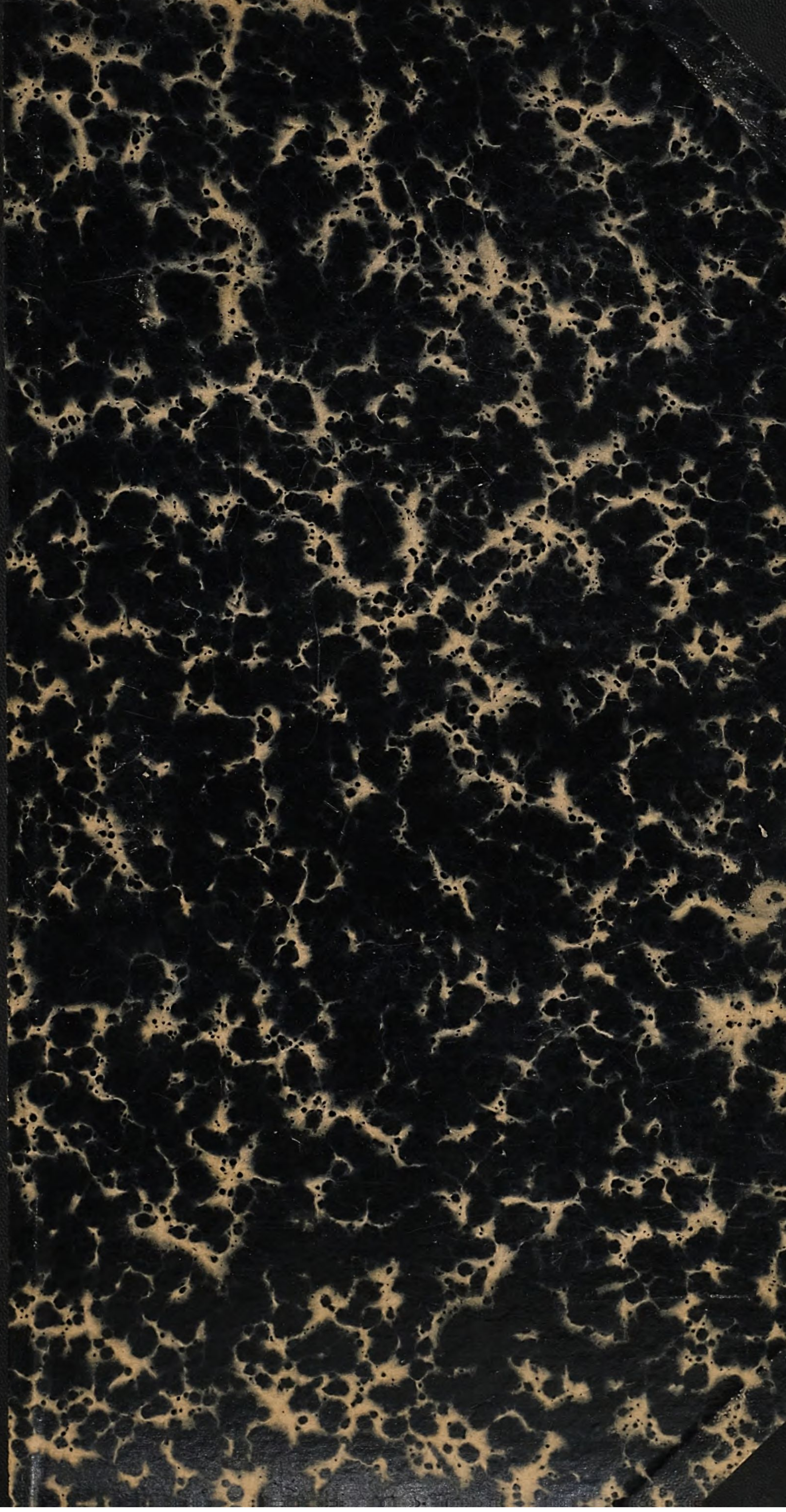


Path 40
188.02



Klemperer

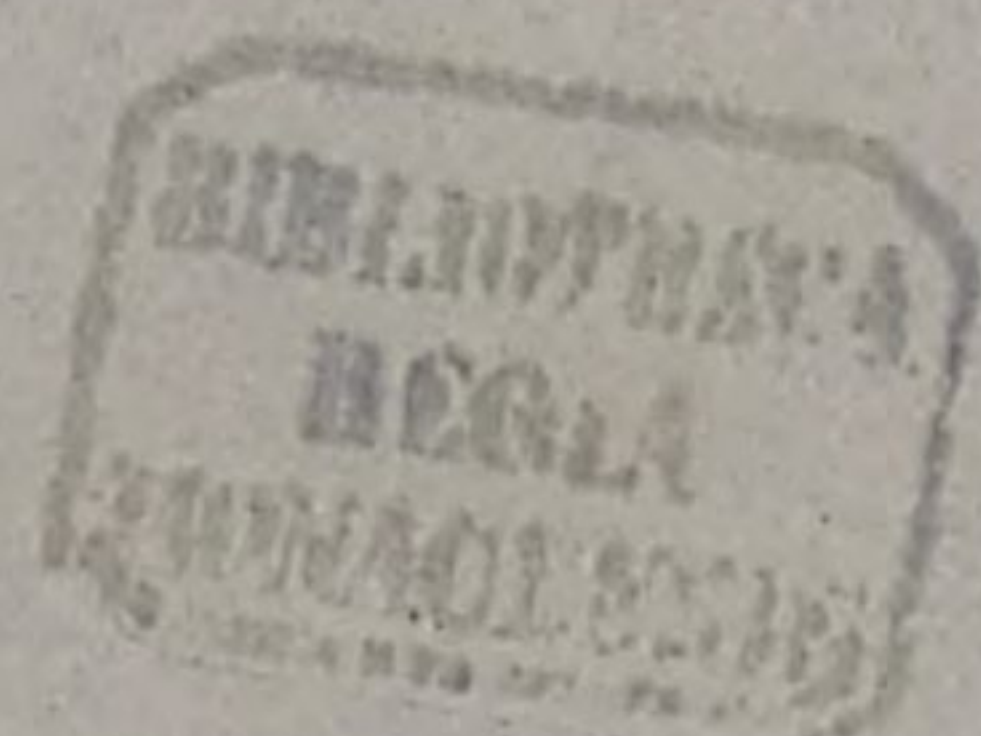
Path. 4°

188or

Bayerische Staatsbibliothek



<36647162800017



Untersuchungen
über
Gicht und harnsaure Nierensteine.

(Aus der I. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.)

Herausgegeben

von

Dr. G. Klemperer,
Privatdocent.

Berlin 1896.

Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

Herrn Geh. Medicinalrath
Professor Dr. Ernst von Leyden

in treuer Verehrung

zugeeignet.

Vorwort.

Die vorliegenden Arbeiten sind auf meine Anregung und unter meiner Leitung im letzten Jahre im Laboratorium der I. medicinischen Klinik ausgeführt worden. Nach einheitlichem Plan entworfen, gehen sie sämtlich darauf aus, die Löslichkeit der Harnsäure in den Körpersäften, sowie die Art ihrer Ausscheidung unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln.

Die therapeutischen Consequenzen, zu denen die Versuche führten, sind in zusammenfassenden Aufsätzen dargestellt.

Ich habe diese Arbeiten, welche an verschiedenen Stellen erschienen sind, in diesem Bande gesammelt, um den Fachgenossen einen leichteren Ueberblick über die gewonnenen Ergebnisse zu ermöglichen.

Als Anhang erscheint ein Vortrag, in dem ich die Stellung der wissenschaftlichen Klinik gegenüber der Hydrotherapie zu präcisiren versuchte.

Bei meinem Scheiden von der I. medicinischen Klinik widme ich diese Sammlung meinem hochverehrten Meister als ein geringes Zeichen tiefer und dauernder Dankbarkeit.

Berlin, den 15. September 1896.

G. Klemperer.

Inhalt.

	Seite
I. Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Von Dr. G. Klemperer.	1
II. Bericht über die Behandlung von drei Gichtkranken mit Lysidin. Von Dr. G. Klemperer und Dr. A. v. Zeisig.	11
III. Ueber den Einfluss nucleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung. Von Dr. F. Umber.	16
IV. Ueber Bleigicht und den Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung. Von Dr. H. Lüthje.	32
V. Stoffwechselversuch an einem Gichtkranken. Von Dr. E. Schmoll.	90
VI. Ueber Leukocytose und Blutalkalescenz. Von Dr. L. Caro. . . .	99
VII. Ueber die Säureausfuhr im menschlichen Harn unter physiologischen Bedingungen. Von Dr. Victor Haussmann.	110
VIII. Die Ausscheidung der Alloxurkörper bei Gicht und Schrumpfnieren. Von Dr. Otto Rommel.	131
IX. Beiträge zur Kenntniss der Alloxurkörperausscheidung. Von Dr. H. Lüthje.	134
X. Ueber das Verhältniss der Ausscheidung des Alloxurkörperstickstoffs zum Gesamtstickstoff beim Carcinom. Von Dr. Ferdinand Blumenthal.	145
XI. Zur Therapie der harnsauren Nierenconcretionen. Von Dr. G. Klemperer.	154
XII. Ueber die diuretische Wirkung des Harnstoffs. Von Dr. G. Klemperer.	168
XIII. Hydrotherapie in der inneren Klinik. Von Dr. G. Klemperer. . .	174

I.

Zur Pathologie und Therapie der Gicht.¹⁾

Von

G. Klemperer.

Es mehren sich in der Literatur und in der Praxis die Autoren, welche das Heil der Gichtkranken in dem Gebrauch der harnsäurelösenden Mittel erblicken. Namentlich seit die nimmer rastende chemische Forschung in der Gruppe der Amine Substanzen erkannt hat, welche in erstaunlicher Weise Harnsäure zu lösen vermögen, ist der Empfehlungen des Piperazin, des Lysidin auch für Gichtkranke kein Ende. Mir hat die praktische Erfahrung am Krankenbett weder von Piperazin noch von Lysidin günstige Wirkung bei wirklicher Gicht gezeigt; einige frappante Fälle fehlender Heilerfolge sind in dem folgenden Aufsatz mitgeteilt. Manchen überrascht es, dass Heilmittel bei der Gicht erfolglos bleiben, deren Fähigkeit, Harnsäure zu lösen, ausser allem Zweifel steht. Ist doch die Gicht die Krankheit, deren eclatantestes Zeichen in der Ablagerung harnsaurer Salze in die Gewebe besteht. Und ein Mittel, in dessen Lösung Harnsäure verschwindet fast wie ein hygroskopisches Salz im Wasser, sollte die Harnsäureconcretionen des Körpers unbeeinflusst lassen? Ich hoffe auf Ihr Interesse, wenn ich an der Hand eigener Untersuchungen unternehme, diesen Widerspruch zu klären.

Woher stammt die Harnsäure der gichtischen Concretionen? Bekanntlich hat Garrod auf diese Frage die Antwort gegeben: Die Harnsäure wird beim Gichtkranken in vermehrter Menge gebildet und in verminderter Menge ausgeschieden. Die vermehrte Production schliesst

1) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin am 1. Juli 1895.

Garrod aus dem starken Gehalt des Gichtblutes an Harnsäure. In vier Fällen hat er denselben durch Analyse, sehr viel öfter durch die bekannte Fadenprobe festgestellt. Die verminderte Ausscheidung hat er durch direkte Urinuntersuchungen festgestellt. Wird der Gehalt des Blutes an Harnsäure übergross, so wird der Ueberschuss krystallinisch in die Gewebe abgeschieden, welche hierdurch in entzündliche und nekrotische Zustände gerathen.

Die Blutuntersuchungen Garrod's bei Gichtkranken sind seither nicht nachgeprüft worden. Dagegen wurde von Salomon und v. Jaksch ein gleich hoher Harnsäuregehalt auch bei Nephritis und Pneumonie gefunden. Harnsäurebestimmungen im Urin von Gichtkranken sind oft gemacht worden; seit die zuverlässige Methode von Ludwig-Salkowski angewandt wurde, ist die von Garrod als sicher angenommene Thatsache der verminderten Ausscheidung sehr oft nicht bestätigt worden. Man fand Harnsäurewerthe im Urin von Gichtkranken, welche denen von Gesunden entsprachen, oft auch wohl sie übertrafen.

Nichtsdestoweniger hat Ebstein sich ziemlich eng an die Lehre von Garrod angeschlossen. Auch er hält die Harnsäureüberproduction für sehr wahrscheinlich; aus ihr resultirt die Harnsäureüberladung des Blutes, die das Wesentliche der Gicht bildet. Denn das harnsäurereiche Blut reizt die Gewebe zur Entzündung und bringt sie zur Nekrose. In die nekrotischen Partieen hinein wird dann die Harnsäure auskrystallisirt. Das ist der wesentliche Unterschied zwischen Garrod und Ebstein: Jener lässt die Harnsäure in die Gewebe hineinkrystallisiren, welche hierdurch nekrotisch werden. Nach Ebstein's ausgezeichneten anatomischen und experimentellen Feststellungen ist die Nekrose das Primäre; die für die Gicht charakteristische „primäre Nekrose“ wird durch die im Blut angestaute Harnsäure, welche als chemisches Gift wirkt, verursacht. Ebstein's Lehre scheint mir deswegen angreifbar, weil der Reichthum des Gichtblutes an Harnsäure keineswegs so hoch ist, dass man ihm eine nekrotisirende Wirkung zuschreiben dürfte. Zudem sind es gerade Ebstein's Analysen, welche in manchen Gichtfällen eine so hohe Harnsäureausscheidung ergeben, dass eine stärkere Anstauung im Blut wenig wahrscheinlich ist.

Es ist danach wohl verständlich, dass v. Noorden in seiner „Pathologie der Stoffwechselkrankheiten“ in Bezug auf die Erkenntniss der Gicht zu fast ganz negativen Resultaten gelangt. Der hohe Harnsäuregehalt des Blutes ist ihm durch die wenigen Analysen Garrod's nicht genügend bewiesen, die Zahlen über die Ausscheidungen der Harnsäure sind zu widerspruchsvoll, als dass aus ihnen ein gültiger Schluss zu ziehen wäre. v. Noorden kommt zu dem Schluss, dass die Gichterkrankung von der Harnsäure des Blutes ganz unabhängig sei; indem er die „primäre Nekrose“ von Ebstein als richtig anerkennt, stellt er

die Hypothese auf, dass diese durch ein „Ferment“ hervorgerufen werde und dass in den nekrotischen Partien die Harnsäure selbst sich bilde.

Ich halte es für ein grosses Verdienst von v. Noorden, dass er den ursächlichen Zusammenhang zwischen Harnsäure und Nekrose mit Entschiedenheit bestreitet, dass er die Gichtnekrose aus vorläufig unbekannten Ursachen entstehen lässt; aber ich glaube, dass v. Noorden zu weit geht, wenn er verneint, dass die Harnsäure, welche die Gichtnekrosen durchsetzt, aus dem Blute stamme.

Um über die Beziehungen zwischen Blutharnsäure und Gewebsnekrose zu grösserer Klarheit zu kommen, habe ich eine Reihe von Harnsäurebestimmungen im Blut angestellt. Das Blut wurde in einer Menge von 140—230 ccm durch Venaesection gewonnen, mit der 6—8fachen Menge Wasser verdünnt und nun in derselben Weise enteiwisst, wie es für die Blutzuckerbestimmung üblich ist. Neuerdings habe ich dies mit bestem Erfolg nach der von Seegen empfohlenen Methode durch abwechselnden Zusatz von Natroncarbonat und Essigsäure gethan. In der eiweissfreien Lösung wurde die Harnsäure nach Ludwig-Salkowski bestimmt. Es enthielten 1000 ccm Blut an Harnsäure:

1. Bei einem Gesunden 0.
2. Bei einem Gesunden 0.
3. Bei einem Gesunden 0.
4. In einem Falle von Leukämie 0,0985 g.
5. In einem Falle von Pneumonie 0.
6. In einem Falle von compensirter Schrumpfniere 0,0685.
7. In einem Falle von Nephritis im urämischen Stadium 0,1065 g.
8. In einem Falle von Gicht im Anfall 0,067 g.
9. In einem Falle von Gicht im Anfall 0,0915 g.
10. In einem Falle von Gicht im Anfall 0,088 g.
11. In einem Falle von Gichtniere im urämischen Stadium 0,044 g.

Ich füge also zu den Garrod'schen Analysen vier neue, welche bestätigen, dass das Blut der Gichtkranken abnorm reich an Harnsäure ist. Es fragt sich nun: Stammt dieser Reichthum aus vermehrter Production oder aus verminderter Ausscheidung?

Ich habe an acht Gichtkranke exacte Bestimmungen der Harnsäure des Urins ausgeführt. In der ausführlichen Publication theile ich die Krankengeschichten und die Einzelprotokolle mit. An diesem Orte fasse ich kurz die Resultate zusammen. In zwei Fällen betrug die tägliche Harnsäuremenge des Harns 0,4—0,5 g, in fünf Fällen 0,5—1,0 g und in einem Fall 1,0—1,2 g. Die Nahrung war in allen Fällen eine möglichst sich gleichbleibende, gewöhnlich Milch, Suppen, Kartoffelbrei, Ei, Brot, Butter, wenig Fleisch. In den Fällen so verschieden hoher Harnsäureexcretion war die Nahrung fast genau dieselbe; eine Beziehung zwischen Höhe der Harnsäurezahl und Verlauf der Gicht war nicht

vorhanden; die Patienten mit den kleinen Ausscheidungsmengen waren nicht mehr von Anfällen gequält, als die mit der grossen Ausscheidung von 1,2 g täglich.

Es ist bekannt, dass verschieden hohe Harnsäurewerthe sich auch bei verschiedenen Gesunden finden. Die Höhe der Harnsäureexcretion scheint durchaus individuell, von der Nahrung in gewissen Grenzen unabhängig zu sein.

Jedenfalls glaube ich aus meinen Zahlen schliessen zu dürfen, dass eine Harnsäureretention bei der Gicht nicht stattfindet und dass eine verringerte Ausscheidung den Harnsäuregehalt des Blutes nicht erklären kann. Selbst bei den geringen Zahlen, die der Urin von zweien meiner Gichtiker aufwies, ist auf eine Retention nicht ohne weiteres zu schliessen; für diese Fälle bleibt immer noch die Erklärung übrig, dass ein Theil der producirten Harnsäure sich in Harnstoff umgewandelt hat.

Ich habe neuerdings Erfahrungen gewonnen, welche direkt den Beweis ermöglichen, dass eine Retention von Harnsäure nicht mit dem gichtischen Process verknüpft zu sein braucht.

Bekanntlich hat vor kurzem Weintraud gezeigt, dass die Harnsäureexcretion bei Gesunden durch Verzehren grosser Mengen von Kalbsthymus beträchtlich erhöht wird. Herr F. Umber hat diese Thatsache in neuerdings in unserer Klinik angestellten Versuchen bestätigt. Ich habe nun Herrn Dr. Schmoll veranlasst, einem Gichtkranken, dessen Harnsäurezahl seit längerer Zeit controllirt wurde, Thymus zur Nahrung zu geben. Bei diesem Gichtkranken erhöhte sich die Harnsäuremenge des Urins nicht weniger als beim Gesunden.

In diesen Versuchen, die in den folgenden Arbeiten ausführlich mitgetheilt werden, erblicke ich eine weitere Stütze meiner Auffassung, dass eine Harnsäureretention bei Gichtkranken nicht stattfindet, solange die Nieren nicht wesentlich geschädigt sind.

Der hohe Gehalt des Gichtblutes an Harnsäure wäre also nur aus vermehrter Bildung zu erklären. Die Frage noch weiter zu verfolgen und nach den Ursachen der erhöhten Production zu forschen, erscheint vorläufig wenig aussichtsvoll, solange die Vorgänge der normalen Harnsäurebildung noch so sehr im Dunkeln liegen.

Wenn ich danach den Harnsäurereichthum des Gichtblutes für durchaus wesentlich halte, so bin ich doch weit entfernt, diese Eigenschaft in den Mittelpunkt der Gichterscheinungen zu stellen und etwa daraus die anderen Zeichen der Gicht ableiten zu wollen. Weder im Sinne von Garrod, dass die überschüssige Harnsäure aus dem Blute auskrystallisire, noch im Sinne von Ebstein, dass nun die allzu concentrirte Harnsäurelösung die Gewebe entzündlich reize. Ich glaube, dass von solcher Meinung die Betrachtung der Harnsäurewerthe im Blute des Leukämikers und vor allem des chronisch Nierenkranken ein für alle mal

abhalten muss. Hier ist gleich hoher Gehalt des Blutes an Harnsäure, und doch kommt es niemals zu Erscheinungen der gichtischen Diathese.

Gleichwohl erschien es mir erwünscht, die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure im Blut durch neue Versuche noch schärfer zu beleuchten. Bei dem grossen Gehalt des Gichtblutes an Harnsäure ist trotz der überzeugenden Experimente von Ebstein bei vielen die Meinung noch vorherrschend, dass diese Harnsäuremenge im Blute nicht in Lösung bleiben könne und dass die Uebersättigung des Blutes mit Harnsäure den Gichtanfall verursache. In dieser Meinung liegt die vielfältige Anwendung der harnsäurelösenden Mittel, vom Lithion bis zum Lysidin, begründet.

Ich habe also versucht, was meines Wissens bisher nicht geschehen ist, die Löslichkeit der Harnsäure im Blut exact festzustellen. Gewogene Mengen trockener, chemisch reiner Harnsäure wurden in einer gemessenen Menge frisch gewonnenen klaren Blutserums vier Stunden lang unter häufigem Umrühren bei 37 ° C. digerirt. Danach wurde von der ungelösten Menge abfiltrirt, mit Wasser, Aether, Alkohol gewaschen, getrocknet und wieder gewogen. Der Unterschied des Gewichts der zu dem Lösungsversuch genommenen Menge und der nach dem Digeriren und Filtriren wiedergewonnenen Menge Harnsäure ergiebt das gesuchte Löslichkeitsverhältniss der Harnsäure im Blutserum.

Die Bestimmungen, welche ich in Gemeinschaft mit Dr. v. Zeisig anstellte, ergaben, dass in 100 cem Blutserum eines Gesunden löslich waren

- bei einem 39 jährigen Mann 0,1666 g Harnsäure,
- bei einem 45 jährigen Mann 0,174 g Harnsäure,
- bei einem 18 jährigen Knaben 0,171 g Harnsäure.

Bei einem Diabetiker, der im Coma zu Grunde ging und 3,4 pCt. Zucker im Blute hatte, während keine Spur Harnsäure in demselben nachweisbar war, betrug das Löslichkeitsverhältniss der Harnsäure (auf 100 cem Blutserum) 0,1433 g.

Demgegenüber lösten sich in 100 cem Blutserum von Gichtkranken während des Anfalls

- bei dem Patienten Winkler 0,1266 g,
- bei dem Patienten Pfitzner 0,14 g,
- bei dem Patienten Sachweh 0,18 g.

Also waren 100 cem Blutserum eines Gichtkranken (Sachweh), der sich eben im Stadium entzündlicher Reizungen vieler Körpergelenke befand, noch im Stande, mehr Harnsäure zu lösen als die gleiche Menge Blut eines Gesunden. In den beiden anderen Fällen erwies sich das Löslichkeitsverhältniss um ca. 25 pCt. herabgesetzt. Ehe man diese Herabsetzung aber der Krankheit zur Last legt, wird es nothwendig sein, weitere Untersuchungen mit dem Blute Gesunder anzustellen, um einen wirklich verwerthbaren Mittelwerth des Löslichkeitscoefficienten zu er-

halten. Selbst in den Fällen der scheinbaren Herabsetzung ist die Löslichkeit der Harnsäure im Gichtblut noch immer eine beträchtliche. Es ist in keiner Weise möglich einzusehen, wodurch Harnsäure aus dem Blut der Gichtkranken ausfallen sollte, wenn dies Blut nachgewiesenermassen die Fähigkeit besitzt, noch mehr Harnsäure in Lösung zu bringen. Wenn nun aber Harnsäure in den nekrotischen Geweben des Gichtikers gefunden wird, trotzdem sie in dem umspülenden Blut leicht löslich ist, so scheint mir nur die Deutung übrig zu bleiben, dass die chemische Verwandtschaft der Harnsäure zum nekrotischen Gewebe grösser ist als zum Blutserum. Nicht die Harnsäure krystallisirt aus dem Blut in das nekrotisirte Gewebe aus, sondern das gichtisch-nekrotische Gewebe reisst die Harnsäure an sich.

v. Noorden's Hypothese lautet, dass sich die Harnsäure am Ort der Nekrose selbst bilde; meine Annahme, dass sie kraft chemischer Affinität aus dem Blut niedergeschlagen wird, berücksichtigt mehr den hohen Harnsäuregehalt des Gichtblutes, den ich nicht für gleichgültig halten möchte.

Es bleibt noch übrig, die oft gemachte Annahme zu erörtern, dass vielleicht im Gichtanfall eine Verminderung der Blutalkalescenz stattfände, welche das Auskrystallisiren veranlassen könnte. Es existirt bisher keine experimentelle Stütze für diese Vorstellung, die v. Noorden mit guten Gründen scharf zurückweist. Immerhin besteht hier noch eine Lücke, die ich durch drei Alkalescenzbestimmungen auszufüllen versuchte. Ich benutzte die bekannte Methode von Hofmeister, welche den CO_2 -Gehalt des Blutes als Maassstab der Alkalescenz betrachtet und welche auch mir in vielen Krankheitszuständen verwerthbare Resultate ergeben hat.

Die erhaltenen Werthe waren im acuten fieberhaften Anfall

bei dem Gichtkranken Zander 24 Vol.-pCt.,

bei dem Gichtkranken Dittmann 28 Vol.-pCt.,

bei dem Gichtkranken Werkel 31 Vol.-pCt.

Diese Werthe sind zwar unternormal, aber keineswegs so gering, dass daraus ein Auskrystallisiren der Harnsäure zu erklären gewesen wäre. In vielen anderen Krankheitszuständen sinkt die Alkalescenz bekanntlich zu weit geringeren Werthen herab. Ich habe bei dem Leukämiker, welcher 0,0985 g Harnsäure in 1000 ccm Blut hatte, 26 Vol.-pCt. CO_2 bestimmt, ohne dass auch nur die geringste Andeutung von Gichtsymptomen sich zeigte.

Den heutigen Stand unseres Wissens vom Wesen der Gicht glaube ich in folgenden Sätzen zusammenfassen zu dürfen: Unbekannte Stoffe führen bei der Gicht zu entzündlichen und nekrotisirenden Processen in verschiedenen Geweben; die nekrotisirten Gewebspartieen haben die Fähigkeit, aus dem mit Harnsäure überladenen Blut diese an sich zu

reissen; die chemische Affinität der Gichtnekrose zur Harnsäure ist zeitweise überaus gross, so dass das Blut die letztere nicht in Lösung zu bringen vermag.

Das ganze Räthsel der Gicht concentrirt sich in der Frage: Welches sind die Stoffe, welche die entzündlichen und nekrotisirenden Vorgänge verursachen? Die Forschung vermag hierauf noch gar keine Antwort zu geben. v. Noorden gesteht dasselbe, wenn er Fermente als Erreger anspricht.

Die klinische Beobachtung gestattet über den „Gichtstoff“ — so möchte ich die primäre Ursache der Gichtnekrose vorläufig kurz benennen — unter anderem auszusagen, dass er sich häufig unter dem zweifellosen Einfluss der Heredität entwickelt, dass sitzende und üppige Lebensweise vielfach seine Bildung begünstigt und das namentlich zwei Gifte seiner Wirkung den Weg bahnen: Alkohol und Blei. Dass häufiger Genuss concentrirter alkoholischer Getränke oft Gichterkrankung herbeiführt, ist notorisch; die „Bleigicht“ ist in Deutschland umstritten; nach meinen klinischen Beobachtungen, auf die ich an anderer Stelle ausführlich eingehe, ist es für mich feststehend, dass Bleivergiftung zu Gicht disponirt. Aber andererseits ist es ganz sicher, dass sowohl Alkohol und Blei allein, als auch beide Gifte zusammen sehr oft nicht zur Gicht führen. Es muss noch ein Unbekanntes hinzutreten, unser hypothetischer Gichtstoff, um die specifische harnsäurebindende Nekrose herbeizuführen. Doch ist der Schluss aus der klinischen Beobachtung zu ziehen, dass die genannten Gifte in ihrer Wirkung sich der des Gichtstoffes hinzudaddiren, um die Nekrose zu erzeugen.

Die Bleigicht gestattet übrigens — wie hier eingeschaltet werden möge —, weiteres Material zur Prüfung der oben entwickelten Theorie herbeizubringen.

Garrod, der die Gicht bei chronischem Saturnismus sorgfältig studirt hat, bezieht sie auf die verminderte Harnsäureausfuhr, die nach seiner Meinung durch die Bleivergiftung gesetzt wird; diese Auffassung ist anscheinend allgemein acceptirt und namentlich von Kobert in seinem Handbuch der Vergiftungen scharf präcisirt worden. Die experimentelle Prüfung giebt aber durchaus entgegenstehende Resultate. In unserem Laboratorium hat Herr Dr. Lüthje den Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung geprüft; die Arbeit ist ebenfalls in diesem Bande enthalten. Es hat sich gezeigt, dass ein Hund, der mit Blei bis zur Epilepsie vergiftet wurde, keine Verminderung der Harnsäureausscheidung darbot. Es ist darnach zu schliessen, dass der Einfluss der Bleivergiftung auf die Gicht nicht so einfach liegt, wie Garrod wollte; ich erkläre ihn so, dass das im Blute kreisende, die Gewebe durchsetzende Blei die nekrotisirende Wirkung des Gichtstoffes erleichtert.

Schliesslich sei noch eine Besonderheit des Gichtstoffes hervorgehoben:

er wird oft schnell aus dem Körper ausgeschieden, nachdem er im acuten Gichtanfall seine Macht gezeigt. Selbst wo die Nekrosen umfangreich und mit Harnsäure inkrustirt sind, kann eine völlige Restitutio ad integrum stattfinden. Wenn ich zwei anatomisch disparate Zustände unter klinischen Gesichtspunkten vergleichen darf, so besteht hier eine bemerkenswerthe Analogie zwischen Gicht und Syphilis. Gerade wie bei der letzteren ausgebreitete Entzündungen und Neubildungen schwinden, wenn das Virus vernichtet ist, so können die nekrotischen Processe der Gicht zurückgehen, wenn der im Blut kreisende Gichtstoff zum Verschwinden gebracht ist.

Hier knüpfen die therapeutischen Vorstellungen an, die ich kurz entwickeln möchte. Nicht um das Problem darf es sich handeln, die Harnsäure der Tophi medicamentös in Lösung bringen zu wollen; wir haben ja gesehen, dass das Blutserum der Gichtkranken allein reichlich Harnsäure zu lösen vermag. Wenn die blutumspülten Tophi dennoch harnsäurereich bleiben, so kommt es daher, dass die Bindung zwischen Gichtnekrose und Harnsäure fester ist, als zwischen dieser und ihren gewöhnlichen Lösungsmitteln. Die Nekrosen müssen wir versuchen zum Rückgang zu bringen, indem wir den primären Gichtstoff, der die Nekrose verursacht, bekämpfen.

Wir können ihn zum Verschwinden bringen auf zweierlei Weise, durch Oxydation und durch Ausscheidung. In enger Weise berühren sich unsere therapeutischen Intentionen mit den durch die Empirie der Jahrhunderte sanctionirten Bestrebungen. Alles, was den Stoffwechsel anregt und erhöht, Arbeit, rüstige Bewegung, Bäder und Hautpflege, Vermeidung üppiger sitzender Lebensweise, galt von je als erprobtes Heilmittel für Gichtkranke. Man glaubte früher durch diese Maassregeln die Harnsäure zu der höheren Oxydationsstufe des Harnstoffs zu verbrennen. Heute wissen wir fast mit Sicherheit, dass die Harnsäure nicht der Verringerung der Oxydationen ihre Entstehung verdankt; sie ist als Abkömmling der Kerneiweisse ebensowohl Endproduct, wie in seiner Art der Harnstoff. Wenn wir dennoch Erhöhung der Oxydationen bei der Gicht zu erreichen suchen, so geschieht es, um die Zerstörung der primären Gichtstoffe zu bewirken.

In zweiter Linie trachten wir, die Ausscheidung des nekrotisirenden Gichtstoffes zu beschleunigen. Hier ist eine reichliche Durchspülung und Auswaschung der gesamten Gewebe zu erstreben. Reichliches Trinken und häufiges Schwitzen verordnen wir mit bestem Erfolge unseren Gichtkranken. Alkoholische Getränke sind in jeder Form verboten. Die Erfahrung lehrt, dass schwach alkalische Getränke am besten wirken. Vichy- und Bilinerwasser verwende ich am liebsten; täglich gebe ich davon bis zu zwei Liter. Meist ist es höchst zweckmässig, noch ausserdem Pflanzensäure dem Getränk hinzuzufügen. Ich habe das alte Volks-

mittel oft erprobt gefunden, frisch gepressten Citronensaft zu verwenden; ich lasse gewöhnlich aus Citronen mit Vichywasser¹⁾ eine sehr angenehm schmeckende Limonade zubereiten, um auf diese Weise täglich 4—8 Citronen geniessen zu lassen. Die Erregung von Schweissen geschieht wohl am besten durch heisse Bäder (29—32° R.), nach denen der Kranke 1 Stunde in wollene Decken eingepackt wird. Ob die Bäder salzhaltig sind oder nicht, halte ich für irrelevant; der oft erprobte Nutzen der Wiesbadener und Teplitzer Thermen scheint mir in keiner Weise durch deren chemische Zusammensetzung bedingt. Massage der nekrotischen und entzündeten Theile befördert zweifellos den Uebergang der krankhaften Stoffe ins Gefässsystem und damit deren Ausscheidung.

Wie steht es nun nach unseren Vorstellungen mit der Diät der Gichtkranken? Im Allgemeinen soll sie eine solche sein, welche Umsetzungen befördert und Ablagerungen entgegenarbeitet. Schädlich also ist für gewöhnlich die Mästungsdiät, das Uebermaass von Fetten und Kohlehydraten ist zu meiden. Der Gichtkranke soll frugal leben, am besten wie einer, dem mässige Entfettung erwünscht ist. Mit den von Ebstein angegebenen Normen stimme ich in dieser Beziehung im Allgemeinen überein. Nur ist besonders zu erwähnen, dass manche Gichtkranke durch viele Schmerzen, oft auch durch wenig zweckmässige Behandlung bereits sehr abgemagert sind; bei diesen ist es oft nothwendig, für Hebung des Ernährungszustandes zu sorgen. Im Besonderen wird zu erwägen sein, welche Nahrung den Harnsäuregehalt des Blutes erhöhen dürfte. Wahrscheinlich ist es doch, dass aus harnsäurereichem Blut leichter Harnsäure ausgefällt wird, als aus harnsäurearmem. Deswegen dürfte das Fleisch wohl in den Hintergrund zu drängen sein; ich gebe meinen Gichtkranken täglich nicht über 200 g Fleisch. Milch ist ein sehr erwünschtes Nahrungsmittel, nicht nur als Flüssigkeitsmehrer, sondern auch als eine Eiweisslösung, die die Harnsäurebildung augenscheinlich nicht beeinflusst; aus gleichem Grunde empfehlen sich alle wasserreichen Gemüse und alle Früchte. Die Feststellung von Weintraud, dass Thymusnahrung die Harnsäureausscheidung erhöht, wird grössere Mengen dieses Nahrungsmittels für Gichtkranke perhorresciren lassen; auf diesem Gebiete der Diätetik wird noch manche planmässige Untersuchung der Praxis unmittelbar zu gute kommen.

Zum Schluss möchte ich hervorheben, dass die Behandlung der Gichtkranken, wenn sie diesen vielseitigen Indicationen gerecht werden will, eine Aufgabe ist, welche wie in anderen Stoffwechselkrankheiten die Aufmerksamkeit sowohl des Arztes wie der Patienten in hohem Maasse erfordert; am besten erschien es mir stets, den Patienten selbst mit den in Betracht kommenden Gesichtspunkten vertraut zu machen

1) Ich verordne das künstliche Vichywasser der Fabrik von Schering.

und eine Neuordnung nicht nur der Diät, sondern oft auch der gesamten Lebensweise nach denselben einzurichten. Der Besuch von Badeorten mag zur besseren Erziehung der Patienten für die Aufgaben der hygienisch-diätetischen Behandlung von Nutzen sein; aber wesentlich ist es, von dem Bade an und für sich nicht zu viel zu erwarten. Ich habe eine Reihe von Gichtkranken gesehen, denen die Bäder in erprobten Badeorten nichts genützt, eher geschadet haben, weil die besonderen Aufgaben der Diätetik neben dem Bade vernachlässigt waren; auf der anderen Seite haben wir, fern von den berühmten Thermen, vielen Gichtkranken wesentlich nützen können, bei deren Behandlung wir die eben entwickelten Grundsätze durchzuführen vermochten.

II.

Bericht über die Behandlung von drei Gichtkranken mit Lysidin.

Von

Dr. **G. Klemperer** und Dr. **A. v. Zeisig**.

Vor einiger Zeit berichtete Grawitz¹⁾ über sehr günstige Erfolge, welche er mit einem neuen, von Ladenburg angegebenen Mittel in zwei Fällen von Gicht erzielt hätte. Das neue Präparat ist Aethenyläthylendiamin, also ein naher Verwandter des Piperazin (Diäthylendiamin), und hat die Fähigkeit, Harnsäure in ausserordentlicher Weise zu lösen; um dieser Eigenschaft willen erhielt es den Namen Lysidin. In den beiden Gichtfällen, über welche Grawitz berichtet, wurde ein überaus günstiger Verlauf sowohl eines acuten Gichtanfalls wie einer chronischen Gichterkrankung unter Darreichung von 1—5 g Lysidin pro die beobachtet. Die von Grawitz vorgenommenen Bestimmungen der Harnsäureausscheidung ergaben weniger gleichmässige Resultate, indem bei dem acuten Gichtanfall die 24stündige Harnsäuremenge zwischen 0,4 und 0,6 g schwankt, während sie bei der chronischen Gicht höhere Werthe erreicht (im Durchschnitt 0,9 pro die), ohne dass sich ein Abhängigkeitsverhältniss der ausgeschiedenen Harnsäuremenge von der Dose des genommenen Lysidins erkennen liesse.

Auf Veranlassung des Herrn Geheimrath Leyden haben wir zwei Patienten, welche wegen typischer Gicht die I. med. Klinik aufgesucht hatten, mit dem neuen Mittel behandelt. Das angewandte Präparat stammt aus den Höchster Farbwerken und wurde als „gelöstes Lysidin 50 pCt.“ geliefert. Unsere Medication lautete:

Lysidin (50 pCt.) 10,0

Aq. destill. 200,0

D. in vitr. nigr. nach Bericht 1 Essl. z. n.

Das Medicament wurde ohne Widerstreben genommen und hat in keiner Weise irgend welche unangenehme oder schädliche Nebenwirkungen verursacht. Jedesmal nach dem Einnehmen tranken die Patienten 400 bis 500 ccm kohlensäurehaltigen Wassers (Selters oder Vichy). Der Einnehmelöffel fasste genau 20 g.

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1894. S. 786.

Fall I. Sachweh, Portier, 64 Jahre alt, aufgenommen am 4. Februar 1895. Von hereditärer Belastung ist nichts festzustellen. Ein Bruder des Pat. leidet an Gicht. Pat. hat einen mässigen Abusus spirituosorum getrieben; er war bis auf intercurrente Infektionskrankheiten gesund bis zum Jahre 1883. Damals hatte Pat. zuerst einen Anfall heftiger Schmerzen im linken Grosszehenballen, welcher dabei stark anschwell; gleich im ersten Anfall gingen Schmerzen und Schwellung auch auf das linke Sprung- und Kniegelenk über. Die ganze Krankheit dauerte 4 Wochen und hinterliess keine Spuren. Seitdem haben sich die Anfälle von Jahr zu Jahr wiederholt, theils in den genannten Gelenken, theils in den Kniegelenken, in fast allen Fingergelenken, in den Hand- und Ellenbogengelenken. Seit 1885 hinterblieben Anschwellungen der Gelenke, die allmählig wuchsen. Während und unmittelbar nach den Anfällen waren die Gelenke unbeweglich, danach besserte sich aber jedesmal die Beweglichkeit, so dass Pat. gehen und Treppen steigen und auch die Hände gut gebrauchen konnte. Weihnachten 1894 fiel er von einer Treppe und verletzte sich das linke Bein; deswegen kam er auf die chirurgische Klinik der Charité. Nach der Heilung der Wunde bekam er einen Gichtanfall und wurde deswegen auf die I. med. Klinik verlegt.

Patient ist ein mittelgrosser Mann in mässigem Ernährungszustande; Gesichtsausdruck leidend, Stimmung mürrisch. Athmung ruhig und regelmässig, Puls 84, von mittlerer Spannung, Radialarterie leicht sklerosirt. An Lungen und Herz nichts Pathologisches zu finden; insbesondere keine Vergrösserung der Herzdämpfung, der Spitzenstoss nicht besonders stark, der II. Aortenton nicht klappend. Urin von goldgelber Farbe, klar, ohne Eiweiss. Pat. klagt über sehr heftige Schmerzen in fast allen Gelenken der Extremitäten. Die Untersuchung der Hände zeigt sämtliche Intraphalangealgelenke wie die Gelenke zwischen Metacarpus und Phalangen erheblich verdickt; die Verdickungen sind unregelmässig an den verschiedenen Oberflächen der Gelenke angeordnet, zum Theil als Auflagerungen von etwa Erbsengrösse, zum Theil leistenförmig die Gelenke umziehend. Besonders deformirt erscheinen die dritten Phalangealgelenke; einzelne Auflagerungen sind erweicht und fluctuiren deutlich. Die Gelenke sind zum Theil auf Druck äusserst schmerzhaft und wenig beweglich. An den Füßen sind die Metacarpophalangealgelenke beider Halluces erheblich verdickt; bei Bewegungen in diesen Gelenken ein deutliches Knarren. Die Kniegelenke sind geschwollen, bei Berührung sehr schmerzhaft, fast unbeweglich. An der Haut des linken Oberschenkels eine breite alte Narbe, in der eine etwa erbsengrosse harte Einlagerung gefühlt wird. In beiden Ohrmuscheln je zwei weiss durchschimmernde harte Knoten von Linsengrösse.

5. Februar. Eine fluctuirende Auflagerung des Zeigefingers wird eröffnet; es entleert sich eine weisse, knirschende, dickbreiige Masse, die mikroskopisch aus spitzigen Krystallen besteht und chemisch starke Murexidreaction giebt. Temp. Vm. 37,0, Abd. 37,8. Medication 3 g Lysidin.

6. Febr. 3 g Lysidin. Temp. Vm. 38,5, Nm. 39,2. Pat. klagt über grosse Schmerzhaftigkeit in den Handgelenken; einzelne derselben sind stark geröthet.

7. Febr. Temp. Vm. 38,5, Nm. 39,0. P. 90. R. 24. 3 g Lysidin. Die Schmerzhaftigkeit der Handgelenke hat eher zugenommen. Watte-Einwickelungen. Schlaf sehr schlecht. Pat. muss gefüttert werden.

8. Febr. Temp. Vm. 38,0, Nm. 38,3. 5 g Lysidin. Keine Besserung der Klagen. Objectiv nichts verändert.

9. Febr. Temp. Vm. 39,0, Nm. 38,8. Schmerzen in den Händen unverändert. Die Kniegelenke sehr schmerzhaft.

10. Febr. Temp. Vm. 38,6, Nm. 38,7. 3 g Lysidin.

11. Febr. Temp. Vm. 38,1, Nm. 38,7. Starke Röthung und Schwellung beider Handrücken und der Handgelenke. Beide Sprunggelenke geschwollen. Pat. liegt

ganz hülflos. Vom Schröpfblut wird Serum gewonnen und die Garrod'sche Fadenprobe angestellt. Dieselbe ergiebt deutliche Krystallausscheidung.

12. Febr. Temp. Vm. 37,0, Nm. 37,3. Beschwerden unvermindert. Schwellung des Ellenbogengelenks ist dazugekommen.

13. Febr. Temp. Vm. 37,4, Nm. 37,0. 3 g Lysidin. Schmerzen und Schwellungen unverändert. Die Röthungen etwas in der Abnahme.

14. Febr. Temp. Vm. 37,0, Nm. 37,2. 5 g Lysidin. Die Schwellungen kaum verändert. Pat. klagt so lebhaft wie zuvor.

15. Febr. Temp. Vm. 36,8, Nm. 37,2. 3 g Lysidin. Die Röthungen verschwunden. Die Schmerzen etwas geringer.

16.—21. Febr. täglich 3 g Lysidin. Pat. ist dauernd fieberfrei. Seine Klagen sind von Tag zu Tag geringer. Der Appetit nimmt zu, der Schlaf wird besser. Die Beweglichkeit der Gelenke wird täglich freier. Eine Verkleinerung der Auflagerungen ist nicht zu constatiren.

Pat. giebt mit Bestimmtheit an, dass dies der gewöhnliche Verlauf seiner Anfälle sei; während derselben sei stets die Beweglichkeit der Gelenke durch Schwellung und Schmerzen verhindert, nach denselben würden die Gelenke wieder frei beweglich. Am 24. Februar steht Pat. zuerst auf.

Am 4. März folgt noch ein fieberhafter Nachschub.

5. März. Temp. Vm. 37,8, Nm. 38,8. Mehrere Fingergelenke, sowie das Sprunggelenk sind geröthet und sehr schmerzhaft. Tinct. Colchici 3mal 15 Tropfen.

6. März. Temp. Vm. 37,1, Nm. 38,2. Gelenkschmerzen geringer, Beweglichkeit freier. Tinct. Colchici 45 Tr.

7. März. Temp. Vm. 36,0, Nm. 37,5. Die frische Röthe ganz verschwunden. Von nun an dauernd fieberfrei; steht wieder auf. Die Beweglichkeit der Gelenke wird eine leidlich gute.

Am 15. März wird Pat. entlassen. Eine Verkleinerung der Auflagerungen auf den Gelenken ist nicht zu constatiren. Die Tophi in den Ohrmuscheln und der Haut sind nicht verkleinert.

Vom 8. bis 22. Februar wurde der 24stündige Urin sehr sorgfältig gesammelt und nach Salkowski auf Harnsäure untersucht. Die Nahrung bestand vorwiegend aus Milch 1—1½ L. pro Tag, dazu 1 L. Suppen und 140 g Semmeln, in der fieberfreien Zeit auch 125 g Rindfleisch, 200 g Kartoffeln, 4 Eiern. Eine genaue Analyse der Nahrung fand nicht statt. Auch Gesamtstickstoffbestimmungen wurden nicht vorgenommen. Folgende Tabelle zeigt die ausgeführten Bestimmungen:

Datum.	Lysidin.	Urin.	Harnsäure.	Datum.	Lysidin.	Urin.	Harnsäure.
Febr.	g			Febr.	g		
5.	3	—	—	14.	5	1640/1012	0,3214
6.	3	—	—	15.	3	2110/1010	0,3502
7.	3	—	—	16.	3	—	—
8.	5	1295/1011	0,527	17.	3	1930/1010	0,2451
9.	0	1590/1012	0,4149	18.	3	1530/1012	0,231
10.	3	—	—	19.	3	2150/1015	0,2816
11.	0	840/1020	0,2453	20.	3	2300/1012	0,2438
12.	0	—	—	21.	3	2440/1011	0,2618
13.	3	850/1016	0,3376	22.	0	2245/1011	0,3659

Epikrise. In einem 2wöchigen fieberhaften Gichtanfall sind 46 g Lysidin verbraucht worden. Die Intensität des Anfalls war beträchtlich. Nach der Angabe des Patienten war der Verlauf nicht gelinder als in früheren nicht behandelten Anfällen; Patient hat von dem Medicament

keine günstige Wirkung verspürt. Objectiv ist eine Verkleinerung der gichtischen Auflagerungen nicht zu constatiren gewesen. Die Harnsäureausscheidung durch den Urin ist verhältnissmässig sehr gering; eine Steigerung durch den Lysidingebrauch hat jedenfalls nicht stattgefunden.

Fall II. Winkler, Invalide, 54 Jahre alt, aufgenommen am 14. Januar 1895. Patient leidet seit dem Feldzuge 1870/71 an alljährlich wiederkehrenden Gichtanfällen, die er selbst auf die im Kriege erlittenen Strapazen und Witterungsunbilden zurückführt. Im Uebrigen hat er stets einen mässigen Potus getrieben. Der erste Anfall betraf im Jahre 1871 den Grosszehenballen im linken, dann im rechten Fuss und dauerte 3 Wochen. Der nächste Anfall 1872 erstreckte sich ausserdem auf die Achillessehnen beider Beine; ein Jahr später schwellen im Anfall beide Kniee an. Und so ging Schwellung und Röthung in den folgenden Jahren in etwa 4—6wöchigen Attacken über sämmtliche Gelenke der Arme und Beine hinweg. Oft blieben nach den Schmerzanfällen die Gelenke stark geschwollen und mit harten Auswüchsen und Auflagerungen versehen zurück. Viele dieser bis apfelgrossen Auflagerungen verloren sich dann allmählig, andere aber blieben lange bestehen. Die Beweglichkeit der Gelenke wurde durch die Anfälle sehr behindert, so dass Pat. seit 1890 oft nur am Stock und sehr mühsam gehen kann. Während der Anfälle hat er oft gefiebert, ist dann auch meist appetitlos und von Uebelkeiten geplagt gewesen.

Pat. ist ein grosser, sehr robuster und fatter Mann. Der Puls ist von sehr kräftiger Spannung, die Arterie etwas sklerosirt. Im Urin eine Spur Eiweiss, kein Sediment. Pat. fühlt sich schlecht und hat oft Brechreiz. Schlaf schlecht. Beide Beine bis ans Knie ödematös. Der zweite Aortenton deutlich verstärkt. Im Uebrigen Herz und Lungen gesund. — Beide Grosszehen-Mittelfussgelenke stark verdickt und fast unbeweglich; die übrigen Zehengelenke weniger deformirt, doch fast an allen kleinere erbsen- bis kirschkerngrosse Auflagerungen. Die Sprunggelenke beiderseits stark geröthet und geschwollen, ebenso das rechte Kniegelenk. Auf der rechten Patella in der Sehne des Quadriceps mehrere erbsengrosse Tophi. Die 2 letzten Finger der rechten Hand im Gelenk zwischen 1. und 2. Phalanx in Contractur, unbeweglich; die kleinen Finger der linken Hand ebenso contracturirt. An mehreren Zwischenfingerengelenken kleine Tophi. Am linken Ellenbogen auf dem Schleimbeutel des Olecranon eine etwa wallnussgrosse, fast steinharte Auflagerung.

Die Behandlung besteht in Tinct. Colchici, 3mal täglich 15 Tropfen, täglich 1 Flasche Vichywasser, sowie öfteren Abführmitteln. Das Befinden des Pat. ist indess meist nicht gut. Die Schmerzen in den Gelenken wechseln, lassen aber nie ganz nach, der Schlaf ist meist schlecht, so dass Pat. oft Morphinum injectionen bekommt. Die Gelenkschwellungen und die Tophi bleiben unverändert, nur der Tophus am l. Ellenbogen verkleinert sich zusehends. Die Urinmengen betragen 3000—4200 p. d.

Am 5. Februar beginnt die Darreichung von Lysidin, 3—5 g täglich in $\frac{1}{2}$ L. kohlensaurem Wasser genommen. Die Nahrung bestand in 1—1,5 L. Milch, 1 L. Suppe, 2 Weissbrödchen, 2 Eiern täglich.

6. Febr. Schlaf schlecht, Appetitlosigkeit. Viel Schmerzen in den verschiedenen Gelenken. 3 g Lysidin.

7. Febr. 3 g Lysidin. Schmerzen im rechten Bein, in allen Fingergelenken.

8. Febr. 5 g Lysidin. Starke Schmerzen. Schwellung und Röthung besonders in den Gelenken des rechten Zeigefingers und des rechten Daumens.

9. Febr. 5 g Lysidin. Beschwerden unverändert, eher im Wachsen. Rechtes Hand- und Ellenbogengelenk frisch geschwollen und sehr schmerzhaft.

10. Febr. 5 g Lysidin. Kein Rückgang der Erscheinungen. Auch die Fussgelenke schmerzhaft.

11. und 12. Febr. Lysidin ausgesetzt. Pat. befindet sich sehr schlecht. Verschiedene Fingergelenke frisch befallen. 13. Febr. 3 g Lysidin.

14. Febr. 5 g Lysidin. Es ist keine Besserung zu verzeichnen. Einige Gelenke sind schmerzfrei und abgeschwollen, dafür sind Schwellungen in anderen aufgetreten. Der Schlaf ist schlecht. Pat. befindet sich sehr übel und hat Brechreiz.

In den folgenden Tagen ist der Zustand wechselnd, aber meist schlecht und schmerzreich. Erst in den letzten Februartagen tritt ein gewisser Nachlass der Schmerzen ein. Als er auf seinen Wunsch am 2. März entlassen wird, ist der Stand der Tophi und Unbeweglichkeiten unverändert wie bei der Aufnahme.

Folgende Harnsäurebesimmungen wurden vorgenommen:

Datum.	Lysidin.	Urin.	Harnsäure.	Datum.	Lysidin.	Urin.	Harnsäure.
Febr.	g			Febr.	g		
8.	5	2240/1006	0,5174	13.	3	2050/1011	0,3403
9.	5	2200/1011	0,5192	14.	5	—	—
10.	5	—	—	15.	0	1095/1009	0,2325
11.	0	3020/1011	0,5013	16.	0	2225/1010	0,4049
12.	0	2400/1011	0,4824				

Epikrise. In einem subacut verlaufenden Falle typischer Gelenkgicht hat die Darreichung von 32 g Lysidin innerhalb 9 Tagen keinen sichtbaren Einfluss auf die Gelenkentzündungen; dieselben schreiten trotz des Lysidingebrauchs weiter fort. Eine Verkleinerung der bestehenden Tophi wird durch das Lysidin nicht bewirkt. Die Harnsäureausscheidung ist gering, eine Harnsäureausschwemmung unter dem Einfluss des Lysidin findet nicht statt.

Zu diesen Fällen tritt ein dritter, welcher ambulant behandelt wurde:

III. Pf., Bureaubeamter, 54 Jahre alt. Dieser Patient wird von Dr. K. seit längerer Zeit wegen gichtischer Anschwellung sowohl der Hand- und Fingergelenke wie der Fussgelenke behandelt. Er hat typische Podagraanfalle gehabt und hat Tophi in den Grosszehenballen. Neuerdings sind besonders die Phalangealgelenke oft stark angeschwollen und sehr schmerzhaft; die letzten Phalangealgelenke sind von leistenartigen Auswüchsen umgeben (Gichtfinger). Pat. hat verschiedene Mittel gebraucht, ohne wesentliche Besserung zu bemerken.

Seit Anfang Februar sind die Beschwerden in den Händen wieder sehr beträchtlich. Vom 10.—19. Februar verbraucht Pat. 30 g Lysidin. Eine Besserung der lebhaften Beschwerden tritt nicht ein, der Stand der Tophi bleibt unverändert.

Am 20. Febr. sammelt Pat. die 24stündige Urinmenge: 2380 ccm, spec. Gew. 1017, darin 0,77945 g Harnsäure. Obwohl der Werth höher ist, als in den ersten beiden Fällen, so überschreitet er doch nicht den Durchschnitt der von manchen Gichtkranken ohne Behandlung ausgeschiedenen Harnsäuremengen.

Aus den vorstehend berichteten Fällen lässt sich schliessen, dass das Lysidin in manchen Fällen von Gicht auf Schmerzen und Schwellung in den Gelenken, sowie auf die Tophi gar keine Wirkung ausübt. Man ersieht ferner aus diesen Beobachtungen, dass die Harnsäureausscheidung bei der Gicht unter dem Einfluss des Lysidin durchaus nicht höher ist als in anderen Fällen derselben Krankheit, bei welchen dies Medicament nicht zur Anwendung gelangte.

III.

Ueber den Einfluss nucleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung.

Von

F. Umber.

Seitdem wir über sichere Methoden zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure verfügen, hat man verschiedentlich versucht, die unklaren Beziehungen zwischen Nahrung und Harnsäureausscheidung beim Menschen durch Versuchsreihen aufzuhellen, wobei man sich immer das Eiweiss als Harnsäurequelle vorstellte und von diesem Gesichtspunkte aus experimentirte. Für lange Zeit waren die Resultate, die Herrmann¹⁾ in seinen correcten Selbstversuchen gewann, massgebend. Er prüfte den diesbezüglichen Einfluss der Fleischkost, der gemischten Kost, der Pflanzekost, ferner des Fettes, verschiedener pflanzensaurer Salze und des Alkohols, und kam im Ganzen zu dem Ergebniss, dass die Harnsäureausscheidung zwar verhältnissmässig am höchsten bei animalischer und am geringsten bei vegetabilischer Kost ist, sich aber doch eigentlich in unbedeutenden Schwankungen bewegt. Bestärkt durch ähnlich lautende Versuchsergebnisse von Marès²⁾, hielt man also an der Vorstellung fest, dass die ausgeschiedene Harnsäure dem Eiweiss der Nahrung und zwar vorwiegend dem animalischen entstamme. Zu einem bestimmten Begriff von dem eigentlich harnsäurebildenden Factor der Nahrung konnten diese Untersuchungen deshalb nicht führen, weil man eben die Muttersubstanz der Harnsäure noch nicht kannte. Erst neuere Forschungen, vornehmlich von Kossel und seinen Schülern, haben uns allmähig auf den richtigen Weg gebracht, indem sie zu der Erkenntniss führten, dass Harnsäure mit den Nucleinstoffen im engsten genetischen Zusammenhang steht. Auch Horbaczewski's bekannte Untersuchungen, die auf einen gewissen

1) Herrmann, Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 43. S. 273.

2) Marès, Centralblatt für med. Wissenschaften. 1888. S. 2.

Parallelismus zwischen Harnsäurebildung resp. -Ausscheidung und dem im Körper vor sich gehenden Zerfall nucleinhaltiger Gewebselemente hinwiesen, haben weitere Bestätigung dafür gegeben.

Von diesem neuen Gesichtspunkt aus dem Einfluss der Nahrung auf die Harnsäureausscheidung nachzugehen, bot nun erneutes Interesse. Nachdem am Menschen Versuche von Horbaczewski¹⁾ und Richter²⁾ mit Darreichung von Nucleinpräparaten einen solchen Einfluss bereits hatten erkennen lassen, hat Weintraud³⁾ denselben zuerst geprüft unter Aufnahme von nucleinreicher Nahrung selbst, nämlich der Thymus. Weintraud ersetzte bei einem Erwachsenen die tägliche Fleischkost durch die nucleinreiche Kalbsthymus in Mengen von ungefähr $1\frac{1}{2}$ —2 Pfd. und beobachtete am 2. Versuchstage im Urin ein auffallend reichliches Sediment von Harnsäurekrystallen, fast $1\frac{1}{2}$ g, ausserdem bestimmte er darin an gelöster Harnsäure ca. 1 g. Dieser eigenthümliche Befund veranlasste ihn zur Einleitung einer genauen Versuchsreihe mit Thymusfütterung. Die Menge der hier verabreichten Thymus ist nicht angegeben, doch so gewählt, dass die zugeführten Eiweissmengen möglichst denen der controlirenden Fleischperiode entsprachen. Es wurde also eine etwas grössere Quantität Thymus als Fleisch gereicht. Das Resultat in Bezug auf die Harnsäureausscheidung war, dass die Werthe wiederum ca. auf das Dreifache der gleich eiweissreichen Fleischperiode anstiegen, wobei die spontan ausgefallene Harnsäure wiederum reichlich war und nahezu die Hälfte der gesammten betrug.

Zwei an andern Personen angestellte Controlversuche ergaben ebenfalls eine beträchtlich vermehrte Harnsäureausfuhr in Folge der Thymusnahrung, wenn auch nicht in dem Maasse, wie in dem ersten Versuch (soviel sich aus den hier uns mitgetheilten Basen-N-Werthen ersehen lässt). Dass also hier das Nuclein der Thymus, von dessen Resorption die erhöhte Phosphorausfuhr im Urin zeugt, die Harnsäureausscheidung beträchtlich erhöhte, ist zweifellos.

Eine Wiederholung der Weintraud'schen Versuche erschien von grossem Interesse, einmal um die angegebenen Thatsachen an weiteren Individuen zu prüfen; besonders aber um festzustellen, ob die Vermehrung der Harnsäureausscheidung auch nach geringeren Mengen von Thymus eintrat, als sie von Weintraud verabreicht waren. Es wird wohl nicht oft vorkommen, dass Jemand 500 g Thymus an einem Tage verzehrt; das praktische Interesse verlangt eher die Einwirkung kleinerer Quantitäten kennen zu lernen. Des weiteren glaubte ich die Versuche auf andere zellreiche Nahrungsmittel ausdehnen zu sollen, welche in der

1) Horbaczewski, Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. 1891.

2) Richter, Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 27. S. 290.

3) Weintraud, Berliner klin. Wochenschrift. 1895. No. 19.

Kost von Gesunden und Kranken eine Rolle spielen, und ich untersuchte deshalb an drei verschiedenen Personen den Einfluss der Leber, der Niere und des Gehirns auf die Harnsäureausscheidung.

Während der Versuche wurde die Nahrung sorgfältig zugewogen und die 24stündige Urinmenge, wie die Fäces gesammelt; im Urin wurde der Gesamt-Stickstoff nach Kjeldahl, der Harnsäurestickstoff nach dem Vorgange von Ebstein¹⁾ durch eine Combination des Ludwig-Salkowski'schen Verfahrens mit der Kjeldahl'schen Methode bestimmt: Die im Urin enthaltene Harnsäure wurde nach Salkowski als harnsaures Silber abgeschieden, und in diesem der Stickstoff nach Kjeldahl ermittelt. Ebstein's analytische Belege erweisen, dass diese Methode der Harnsäurebestimmung an Genauigkeit der Salkowski'schen Wägemethode gleich zu achten ist, während sie den Vorzug einfacherer Aus-

1) Ebstein, Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. Wiesbaden 1891. S. 8 ff.

Tabelle I. Michalke. Alter: 29 Jahre. Constitution mittelkräftig.

Datum.	Periode.	Nahrung.	N.	Ges.-N.	Urin.	
					Menge.	Spec. Gew.
19. August	I.	Rindfleisch (fettfrei) 500 g	17	23,5	1330	1023
20. "		Schwarzbrod 250 g	3,3	"	1320	1026
		Weissbrod . 100 "	0,9			
21. "		Butter 80 "	0,06	"	1080	1027
		2 Eier	2			
22. "		$\frac{1}{2}$ l Kaffee	0,2	"	1065	1028
		$\frac{1}{7}$ l Rothwein	0,04			
			6,5			
23. August	II.	Kalbsthymus. 500 g	17,5	24	925	1027
24. "		sonst wie Periode I.	6,5	"	1120	1021
25. "				"	1130	1026
26. "				"	1040	1024
27. "		25,0 Natr. bicarb.		"	1190*	1026
28. August	III.	Rindfleisch. 500 g	17	21,5	1450*	1027
29. "		sonst wie Periode I., abzüglich				
30. "		2 Eier	4,5	"	1200	1027
				"	1250	1029
31. August	IV.	Kalbsleber. 500 g	15,92	20,42	1080	1028
1. Septemb.		sonst wie Periode III.	4,5	"	1360	1026
2. "				"	1570	1016
3. "				"	1150	1025

* bedeutet, dass der frische Urin alkalisch reagirte.

führung besitzt. Die Fehler, welche durch Mitbestimmung des im Filter enthaltenen N gemacht werden, wurden durch Abzug der dafür berechneten Werthe corrigirt. — Der an die Harnsäuregruppe (Harnsäure, Hypoxanthin, Xanthin) gebundene Stickstoff, der Alloxurkörperstickstoff, wurde nach der von Krüger¹⁾ gegebenen Vorschrift analysirt, welche darauf beruht, dass die Stickstoffhaltigen Basen in der Wärme durch Kupfersulfat unter der Einwirkung von Natriumbisulfit als Kupferoxydulverbindungen gefällt werden, in denen dann der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt wird. Die Phosphorsäure wurde durch Uranacetatlösung titrirt.

Die Fäces der einzelnen Perioden wurden gesammelt und der in ihnen analysirte Gesamt-Stickstoff und Basen-Stickstoff auf die einzelnen Tage gleichmässig vertheilt.

In den folgenden Tabellen ist das Ergebniss der Versuche geordnet:

1) Krüger, Deutsche med. Wochenschrift. 1894. No. 33.

Hat vor mehreren Wochen einen leichten Gelenkrheumatismus durchgemacht.

U r i n.					F ä c e s.		Körpergewicht. Pfd.
Ges.-N.	Harnsäure-N.	Harnsäure.	Alloxurkörper.-N.	Phosph.-säure.	Gesamt-N.	Alloxurkörper-N.	
14,6353	0,3138	0,9414	0,3362	2,367	1,7741 = (7,53 pCt.) 1,7741	0,0965	
17,7777	0,3207	0,9621	0,3817	2,64		0,0965	
16,4203	0,3516	1,0548	0,3758	2,775	1,7741	0,0965	
16,8781	0,3408	1,0224	0,3512	2,683	1,7741	0,0965	
14,9184	0,4012	1,2036	0,4462	2,96	1,9273 = (8 pCt.) 1,9273	0,0583	107
15,2975	0,3098	0,9294	0,3263	3,740		0,0583	
14,9340	0,3378	+ ca. 0,5 Hs.† 1,0134	0,3505	3,717	1,9273	0,0583	
14,4726	0,4973	+ 0,5086 Hs. 1,4919	0,5089	3,702	1,9273	0,0583	
13,9277	0,5240	+ ca. 0,5 Hs.† 1,572	0,6090	3,320	1,9273	0,0583	
19,8128	0,5249	1,5747	0,5837	3,987	—	—	
17,1360	0,3504	1,0512	0,4260	3,168	—	—	
18,2	0,3702	1,1106	0,3895	3,45	—	—	
13,608	0,3516	1,0548	0,3855	3,099	1,2098 = (5,87 pCt.) 1,2098 1,2098 1,2098	0,0832	109
13,5184	0,4409	1,3227	0,4485	3,495		0,0832	
11,2098	0,3871	1,1613	0,4474	3,124		0,0832	
12,8478	0,4517	1,3551	0,4662	3,254		0,0832	

†) Die Bestimmung ging verloren, doch war die Menge der spontan ausgefallenen Harnsäure der Schätzung nach nicht unter dem angegebenen Werthe.

Datum.	Periode.	Nahrung.	N.	Ges.-N.	Urin.	
					Menge.	Spec. Gew.
4. Septemb.	V.	Milch. 2000 g	10,4	17,63	1920	1022
		Fleisch. 100 g	3,4			
5. "			13,8	"	1750	1018
		Brod . . . 200 g	2,63			
6. "		Weissbrod . 100 "	0,9	"	2020*	1011
		Butter . . 80 "	0,06			
7. "		1/2 l Kaffee . . .	0,2	"	1790*	1016
		1/7 l Rothwein . .	0,04			
8. "			3,83	"	1950*	1015
9. Septemb.	VI.	Kalbsniere. 500 g	14,72	19,25	1400	1017
10. "		sonst wie Periode III. + 40 g		"	1240	1021
11. "		Butter	4,53	"	1600	1018
12. Septemb.	VII.	Milch. 2000 g }	13,8	18,28	2780	1016
		Fleisch. 100 g }				
13. "		sonst wie Periode V. + 50 g				
		Brod	4,48	"	2180	1016
14. Septemb.	VIII.	Kalbshirn. 500 g	—	—	1870	1020
15. "		sonst wie Periode VI. . . .	—	—	2260	1016
16. "					1165	1028
17. Septemb.	IX.	Milch. 2000 g	10,4	17,63	1400	1024
		sonst wie Periode V.	7,23			

Tabelle II. Mahrt. Gewicht 110 Pfd. Alter 19 Jahre.

Versuchs- tag.	N a h r u n g.	N.	Ges.-N.
1.	Fleisch 300 g	10,2	ca. 17
2.	dazu durchschnittlich Brod 200 g, Butter 80 g, 4 Eier, 1/2 l Kaffee	ca. 6,8	—
3.			
4.	Verringerte Nahrungsaufnahme	—	ca. 13
5.			
6.	(Erbrechen).	—	—
7.	Kalbsthymus 300 g	10,56	ca. 17,00
8.	sonst wie oben	ca. 6,8	"
9.	(Erbrechen).		"

U r i n.					F ä c e s.		Körper- gewicht. Pfd.
Ges.-N.	Harn- säure-N.	Harn- säure.	Alloxur- körper-N	Phosph.- säure.	Gesamt-N.	Alloxur- körper-N.	
13,0636	0,2972	0,8916	0,3644	3,129	2,0135 = (11,4 pCt.)	0,1034	110
13,3770	0,2047	0,6141	0,2611	2,537	2,0135	0,1034	
13,5340	0,1857	0,5571	0,2599	3,031	2,0135	0,1034	
14,0336	0,1919	0,5757	0,2646	3,293	2,0135	0,1034	
12,8310	0,1817	0,5451	0,2090	2,964	2,0135	0,1034	
11,564	0,2285	0,6855	0,2596	2,814	2,4148 = (12,52 pCt.)	0,1088	—
11,6312	0,3343	1,0029	0,3638	2,877	2,4148	0,1088	
12,5440	0,3530	1,0590	0,4000	2,928	2,4148	0,1088	
15,8793	0,3008	0,9024	0,3408	2,807	—	—	—
13,8560	0,2058	0,6174	0,2794	2,660	—	—	—
14,3384	0,2731	0,8193	0,2895	3,384	1,8541	0,1162	111
11,9066	0,2983	0,8949	0,3150	3,073	1,8541	0,1162	
12,1672	0,3267	0,9801	—	3,634	1,8541	0,1162	
14,4256	0,2848	0,8544	0,3069	2,982	—	—	—

Constitution schwächlich. Hysterische Lähmung des rechten Beins.

U r i n.						
Menge.	Spec. Gewicht.	Gesamt-N.	Harnsäure- N.	Harnsäure.	Alloxur- körper-N.	Phosphor- säure.
710	1028	13,7371	0,2060	0,6180	0,2560	2,521
910	1028	15,6574	0,2978	0,8934	0,3248	2,384
1100	1028	18,2028	0,3454	1,0362	0,3674	2,926
1050	1019	12,4362	0,2346	0,7038	0,2434	2,394
1170	1021	15,561	0,3203	0,9609	0,3351	3,170
1000	1026	12,348	0,257	0,771	0,264	2,36
1815	1016	11,0279	0,2879	0,8637	0,3115	3,049
1370	1018	10,1270	0,2370	0,7110	0,2658	2,3153
1050	1017	10,7016	0,2728	0,8184	0,2860	2,478

Tabelle III. Klostermann. Gewicht 130 Pfd. Alter 30 Jahre.

Versuchs- tag.	N a h r u n g.	N.	Ges.-N.	U r i n.	
				Menge	Spec. Gewicht.
1.	Milch 2000 g , ... Fleisch 100 g . , . . . , .	10,4 3,4 13,8	18,86	2050	1017
2.	Brod 350 g	4,6	22,26	1990*	1017
3.	100 g Fleisch, 80 g Butter " 1 l Kaffee .	0,06 0,4 5,06			
			"	2080	1018
4.	Kalbsleber 550 g . , ...	17,51	25,97	2530	1016
5.	Milch 2000 g	3,4	"	2250	1017
6.	Sonst wie oben , ...	5,06	"	3000	1013

Es seien zunächst einige Bemerkungen über die Resorptionsverhältnisse in diesen Versuchsreihen gestattet, die leicht einer Beurtheilung zugänglich sind, da die Nahrungsmengen täglich abgewogen wurden, und somit der eingeführte Nahrungsstickstoff bekannt ist.

Bei der ersten Versuchsperson betrug während der gemischten vorwiegend fleischhaltigen Periode der Stickstoffverlust im Koth 7,5 pCt.; nach v. Noorden¹⁾ ist bei gewöhnlicher gemischter Kost ein Verlust von 6—10 pCt. zu erwarten, der bei Aufnahme des Eiweisses in möglichst günstiger Form sogar bis auf 3 pCt. herabsinken kann. Hier, wo diese letzte Bedingung doch erfüllt war, scheint also ein Stickstoffverlust von 7,5 pCt. wenn auch nicht auf schlechte, so doch auf etwas unterwerthige Resorption hinzuweisen, was auch aus den Zahlen der V., gemischten (milchreichen) Periode hervorgeht; daselbst steigt der Procentsatz auf 11,4, wiederum ein hoher Werth, wenn auch die Erfahrung verschiedener Beobachter gelehrt hat, dass milchreiche Nahrung verhältnissmässig schlechter ausgenutzt wird. Nach v. Noorden bewegt sich der Stickstoffverlust hier zwischen 8—12 pCt.

Bei der zweiten Versuchsperson wurden die Fäces nicht analysirt, aber die schwankenden Gesamtstickstoffwerthe im Urin bei gleichbleibender Nahrungszufuhr deuten schon darauf hin, dass die Ausnuttzung eine sehr wechselnde war.

Das Ausnutzungsvermögen der dritten Person ist normal und der Stickstoffverlust von 10 pCt. in anbetracht der reichlich genossenen Milch nicht zu hoch; die Ausnuttzung der Nahrung muss dabei freilich durch die resorptionsverringemde Milchzufuhr etwas herabgesetzt sein.

1) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 32.

Constitution kräftig. Hat Ischias durchgemacht.

U r i n.					F ä c e s.	
Gesammt-N.	Harn- säure-N.	Harn- säure.	Alloxur- körper-N.	Phosphor- säure.	Gesammt-N.	Alloxur- körper-N.
14,9814	0,1515	0,4545	0,1825	1,824	2,1275 = (10 pCt.)	0,1613
17,8861	0,1958	0,5874	0,2579	2,408	2,1275	0,1613
15,7248	0,1916	0,5748	0,2608	2,205	2,1275	0,1613
15,7265	0,2401	0,7203	0,2783	3,567	2,5425 = (9,81 pCt.)	0,1723
14,868	0,2183	0,6549	0,2412	3,038	2,5425	0,1723
23,94	0,3183	0,9549	0,3216	3,27	—	—

Vergleichen wir die Perioden nucleinreicher Nahrung mit den gewöhnlichen: Die dargebotenen Mengen der zellreichen Organe entsprachen immer der in der I. Controlperiode gereichten Fleischmenge: 500 g. Die darin enthaltenen Werthe für Gesamtstickstoff sind zwar von annähernd derselben Höhe, ca. 16—17 g, entsprechen aber nicht gleichem Eiweissgehalt, da sie ja bei den kernreichen Organen auch den Stickstoff der Nucleine und Nucleinbasen umfassen; letztere allein liefern in 500 g Thymus nach Weintraud's Analysen schon 3 g Stickstoff. Es wird also thatsächlich in den nucleinreichen Perioden weniger Eiweiss genossen, womit auch das jedesmalige Sinken der Gesamtstickstoffzahl im Urin übereinstimmt, die ja gewissermassen als Index des Eiweissumsatzes anzusehen ist. Wenn nun bei fallender Stickstoffausscheidung die Harnsäureausfuhr steigt, so kann sie wohl nicht dem Eiweiss der Nahrung entstammen, sondern nur der Substanz, die in vermehrter Menge gereicht wurde: dem Nuclein, dessen Resorption durch die Steigerung der Phosphorsäureausfuhr im Urin zur Evidenz bewiesen wird. Das Nuclein scheint am besten resorbirt zu werden in der Thymusperiode, es steigen hier die Phosphorwerthe am höchsten und die der Xanthinbasen in den Fäces sinken am tiefsten herab. Letztere Zahlen sagen uns freilich nur wieviel zerspaltenen Nucleins den Körper verlässt, nicht aber wieviel unzerspaltenes. Dass Nucleine überhaupt besser resorbirt werden, als man früher glaubte, geht aus den Versuchen Gumlich's¹⁾ und vor allem Popoff's²⁾ hervor. Dieser Letztere stellte fest, dass Nucleine unter dem Einfluss des Pepsins zwar im geringen Maasse gelöst

1) Gumlich, Zeitschrift für phys. Chemie (Hoppe-Seyler). Bd. 18. S. 508 ff.

2) Popoff, Zeitschrift für phys. Chemie (Hoppe-Seyler). Bd. 18. S. 533 ff.

werden, in weit beträchtlicherem Maasse aber durch den Pankreassaft; so konnte er durch künstliche Pankreasverdauung der Thymus nachweisen, dass fast die Hälfte ihres Nucleinphosphors in Lösung übergeführt wurde, und dass ihre Nucleine somit in entsprechendem Umfang für den Darm resorbirbar sind.

Die Beeinflussung der Harnsäure-Ausscheidung.

Kalbsthymus, in derselben Menge als Nahrung zugeführt wie das Fleisch in den Vortagen, lässt auch hier, wie bei Weintraud, ihren harnsäurevermehrenden Einfluss in Tabelle I. deutlich erkennen: der Gesamtstickstoff sinkt bereits am ersten Tag um 2 g, die Harnsäureausfuhr dagegen nimmt langsam zu und vom 2. Tag an tritt in dem 24stündigen Urin, der bis dahin immer klar und ohne Niederschlag war, ein Sediment von Harnsäurekrystallen auf, die unter dem Mikroskop die charakteristische Wetzsteinform erkennen lassen, täglich etwa 0,5 g. Die gesammte Harnsäureausfuhr erreichte somit eine Höhe von fast 2 g pro die, also annähernd die doppelten Werthe wie bei der Darreichung gleicher Fleischmengen und etwa die 3- bis 4fachen wie in der V. milchreichen Periode, wo die Gesamtstickstoffausfuhr im Urin dieselbe Höhe hat.

In der zweiten Versuchstabelle, wo nur 300 g Kalbsmilch an Stelle gleicher Fleischmengen gereicht worden sind, tritt ihr Einfluss lange nicht in dem Maasse hervor, wenn er auch immer noch erkennbar ist: bei sinkendem Gesamtstickstoff, also geringerem Eiweissumsatz, hält sich die Harnsäureausfuhr auf der gleichen Höhe wie an den Vortagen und bleibt vollkommen in Lösung. Freilich steigen die Phosphorsäurewerthe kaum an, so dass eine umfangreichere Resorption des Nucleins in diesem Falle fraglich erscheint.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich der Schluss, dass Thymusnahrung, in grösseren Quantitäten genossen, die Bildung und Ausfuhr der Harnsäure beträchtlich erhöht und theilweises spontanes Ausfallen derselben verursachen kann. Kleinere Mengen üben in dieser Hinsicht weit geringeren Einfluss.

Die Kalbsleber, gleichfalls ein kern- und somit nucleinreiches Nahrungsmittel, ist etwas Stickstoff-ärmer als die Kalbsmilch, und die unter ihrem Einfluss sinkenden Gesamtstickstoffwerthe bei guter Eiweissresorption sprechen schon für geringeren Eiweissgehalt. Nucleinstoffe werden auch hier resorbirt, wie der steigende Werth der Phosphorsäure bekundet, die zwar nicht ganz die Höhe erreicht, wie in der Thymusperiode, aber doch die I. Fleischperiode sehr merklich übertrifft. Die Harnsäureausscheidung erhebt sich am 2. Tag bis auf 1,3 g, sinkt dann am 3. Tag mit sämmtlichen Werthen etwas herab, um am 4. Tag wieder auf 1,3 g zu steigen. Ein Blick auf die I. Periode gleicher Fleisch-

nahrung lehrt, dass sie die dortigen Werthe um $\frac{1}{3}$ übertrifft, hingegen die der V. gemischten Periode um das 2—3fache.

Bei der dritten Versuchsperson wurde die Fleischmenge der Vortage durch eine grössere Menge Leber ersetzt, so dass der ausgeschiedene Gesamtstickstoff sich auf etwa gleicher Höhe hielt; in diesem Falle stieg die Harnsäureausscheidung gegenüber den Tagen mit gemischter Kost am 1. und 2. Tage um 0,1—0,2 g, am 3. Tage fast 0,4 g. Dabei zeigt die deutlich erhöhte Phosphorsäurezahl des Urins, dass eine erhöhte Nucleinresorption stattgefunden hat. Es ergibt sich also, dass die Steigerung der Harnsäure-Ausscheidung nach Lebernahrung in manchen Fällen eine höchst geringfügige bleibt. Vielleicht spielen hier individuelle Verschiedenheiten eine Rolle. Es zeigt sich jedenfalls, dass nicht jeder Organismus nach Resorption von Nucleinmaterial in gleicher Weise Harnsäure vermehrt ausscheidet. Möglicherweise vermag das eine Individuum besser als ein anderes jenseits der resorbirenden Darmwand daraus wieder Nucleoalbumin aufzubauen oder oxydirt schon gebildete Harnsäure leichter zu Harnstoff.

Diese Versuchsperioden lehren, dass die nucleinhaltige Leber für manche Individuen ebenfalls zur Quelle reichlicher Harnsäurebildung werden kann, wenn auch in etwas geringerem Umfang wie die Thymus.

Kalbsniere ist von der ersten Versuchsperson schlecht resorbirt worden: 12,5 pCt. der Stickstoffe erschienen in den Fäces wieder, und die Stickstoffausfuhr im Urin ist eine auffallend geringe. Die im Vergleich zur I. Periode nicht sehr wesentlich gesteigerte Phosphorsäure und der in den Fäces reichlich wiederkehrende Alloxurkörperstickstoff bekunden ebenfalls nur mässige Resorption des Nucleins. Wenn trotzdem die Harnsäureausscheidung sich bis auf 1 g erhebt, so deutet dies wiederum auf einen, wenn auch hier mässiger ausgeprägten Einfluss dieses Nahrungsmittels auf die Harnsäurevermehrung.

Kalbshirn erscheint in dieser Beziehung noch indifferenter. Die Resorption des Eiweisses, aus der Gesamtausfuhr des Stickstoffs zu schliessen, ist zwar hier ganz gut, aber die Harnsäure erreicht kaum die Werthe der Fleischperiode. Auf günstige Resorption des Nucleins dürfen wir aus den reichlichen Urinphosphaten nicht ohne weiteres schliessen, da ja die Gehirnsubstanz an anorganischen und anderen Phosphorverbindungen sehr reich ist und der Nucleinphosphor — wie den Untersuchungen Baumstark's¹⁾ zu entnehmen — nur einen geringen Procentsatz des Gesamtphosphors ausmacht. Die hohen Werthe des Alloxurkörperstickstoffs im Koth sprechen deutlich gegen eine genügende Nucleinresorption.

1) Baumstark, Zeitschrift für physiol. Chemie (Hoppe-Seyler). Bd. 9.

Wir entnehmen diesen beiden letzten Nieren- und Hirn-Fütterungsperioden, dass diese Nahrungsmittel die Harnsäureausfuhr nicht wesentlich steigern, und dass die Resorption der darin gebotenen Nucleine, besonders beim Gehirn, eine ungünstige ist.

Das Lösungsvermögen der vermehrten Harnsäure im Urin.

Ich möchte nicht verfehlen, besonders auf das reichliche Ausfallen der freien Harnsäure hinzuweisen, welches in meinen Versuchen eintrat, wenn die 24 stündige Menge derselben 1,4 erreichte. Auch Weintraud hat dies Ausfallen der vermehrten Harnsäure beobachtet.

Dies Auskrystallisiren konnte ich leicht dadurch verhindern, dass ich den Urin durch Darreichung grosser Mengen von Natron bicarbonicum alkalisirte. Am 27. August wurden 25 g NaHCO_3 per os gegeben; am selben und am folgenden Tage war der Urin alkalisch und darin waren Harnsäuremengen von 1,572 bzw. 1,5747 g in klarer Lösung. Es ist dies ein Versuch, welcher für die Behandlung der harnsauren Diathese nicht ohne Bedeutung sein dürfte.

Das Verhältniss der Harnsäure zu den Xanthinbasen.

Es erscheint wohl von Interesse, das Verhältniss der ausgeschiedenen Alloxurkörper untereinander näher zu betrachten.

Wenngleich praktische Bedeutung vor allem der Harnsäure zukommt, so ist doch auch das Verhalten der eigentlichen Xanthinbasen nicht ohne Bedeutung. Schon vor einiger Zeit hat Baginsky gezeigt, dass bei Nephritis die Xanthinbasen im Urin vermehrt sind, und ganz jüngst hat Kolisch die Vermehrung der Xanthinbasen für ein wesentliches Zeichen der gichtischen Diathese erklärt. Deswegen ist es wohl nicht unwichtig, das Verhältniss der Xanthinbasen zu der Harnsäure unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen gesunder Menschen, wie sie meine Versuche darbieten, genauer zu betrachten. Die folgende Tabelle bringt die N-Werthe der verschiedenen Alloxurkörper; das Xanthinbasen-N wurde durch Subtraction der Harnsäure-N vom Alloxurkörper-N erhalten. Die Zahlen folgen sich in derselben Reihenfolge, wie in den vorhergehenden Tabellen, aus denen auch das Nähere über die Ernährung hervorgeht.

	Alloxurkörper-N.	Harnsäure-N.	Xanthinbasen-N.	Xanthinbasen-N : Harnsäuren-N.
I.	0,3362	0,3138	0,0224	1 : 14,9
Fleisch.	0,3817	0,3207	0,0610	1 : 5,2
	0,3758	0,3516	0,0242	1 : 14,5
	0,3512	0,3408	0,0104	1 : 32,8

	Alloxur- körper-N.	Harnsäure-N.	Xanthin- basen-N.	Xanthinba- sen-N : Harn- säure-N.
II. Thymus.	0,4462 0,3263 0,3505 0,5089 0,6090	0,4012 0,3098 0,3378 0,4973 0,5240	0,0450 0,0165 0,0127 0,0116 0,0850	1 : 8,9 1 : 18,7 1 : 25 1 : 42,8 1 : 6,1 alkal.
III. Fleisch.	0,5837 0,4260 0,3895	0,5249 0,3504 0,3702	0,0588 0,0756 0,0193	1 : 8,9 alkal. 1 : 4,6 1 : 17,9
IV. Leber.	0,3865 0,4485 0,4474 0,4662	0,3516 0,4409 0,3871 0,4517	0,0349 0,0076 0,0603 0,0145	1 : 10,1 1 : 58 1 : 6,4 1 : 31,1
V. Milch.	0,3644 0,2611 0,2599 0,2646 0,2090	0,2972 0,2047 0,1857 0,1919 0,1817	0,0672 0,0564 0,0742 0,0727 0,0273	1 : 4,4 1 : 3,6 1 : 2,5 alkal. 1 : 2,6 alkal. 1 : 6,6 alkal.
VI. Niere.	0,2596 0,3638 0,4000	0,2285 0,3343 0,3530	0,0311 0,0295 0,0470	1 : 7,3 1 : 11,4 1 : 7,5
VII. Milch.	0,3408 0,2794	0,3008 0,2058	0,0400 0,0736	1 : 7,5 1 : 2,8
VIII. Hirn.	0,2895 0,3150	0,2731 0,2983	0,0164 0,0167	1 : 16,6 1 : 17,9
IX. Milch.	0,3069	0,2848	0,0221	1 : 12,9
I. Fleisch.	0,2560 0,3248 0,3674 0,2434 0,3351 0,2640	0,2060 0,2978 0,3454 0,2346 0,3203 0,2570	0,0500 0,0270 0,0220 0,0088 0,0148 0,0070	1 : 4,1 1 : 11 1 : 15,7 1 : 26,6 1 : 21,6 1 : 36,7
II. Thymus.	0,3115 0,2658 0,2860	0,2879 0,2370 0,2728	0,0236 0,0288 0,0132	1 : 12,3 1 : 8,2 1 : 20,6

	Alloxur- körper-N.	Harnsäure-N.	Xanthin- basen-N.	Xanthinba- sen-N : Harn- säure-N.
I.	0,1825	0,1515	0,0310	1 : 4,9
Milch.	0,2579	0,1958	0,0621	1 : 3,1 alkal.
	0,2608	0,1916	0,0692	1 : 2,7
II.	0,2783	0,2401	0,0382	1 : 6,3
Leber und	0,2412	0,2183	0,0229	1 : 9,5
Milch.	0,3216	0,3183	0,0033	1 : 96,4

Die Zusammenstellung zeigt, dass mit der vermehrten Harnsäuremenge ein Steigen der Alloxurkörper Hand in Hand geht. Was also die chemischen Entdeckungen von Kossel und Horbaczewski gelehrt haben, die Zugehörigkeit der Harnsäure zu den Nucleinbasen, das leuchtet auch aus diesen Bestimmungen hervor.

Dagegen zeigt sich, dass das zahlenmässige Verhältniss zwischen der Harnsäure und den übrigen Alloxurkörpern in ausserordentlich weiten Grenzen schwankt. Es ist vorläufig nicht möglich, in jedem Fall die Ursachen dieser Schwankungen anzugeben; ich muss mich begnügen, auf die Thatsachen selbst hinzuweisen, welche vor der diagnostischen Verwerthung der hohen Xanthinbasenausscheidung warnen dürften; beträgt doch bei demselben Menschen bei gleichbleibender Fleischnahrung der Xanthinbasen-N einmal den 5., ein andermal den 32. Theil des Harnsäure-N. Nur zwei Beziehungen der Xanthinbasenausscheidung scheinen mir aus meinen Versuchen als etwas Regelmässiges hervorzugehen: die Xanthinbasen werden vermehrt durch Alkalisirung der Körperflüssigkeiten bezw. des Urins. Noch mehr steigt die Xanthinbasenausscheidung bei reichlicher Milchnahrung.

Fassen wir die praktischen Ergebnisse aller dieser Versuchsreihen zusammen, so können wir sagen, dass unter den nucleinhaltigen Nahrungsmitteln Thymus und Leber die Harnsäureausfuhr in ausgesprochener Weise vermehren, aber bei den verschiedenen Individuen keineswegs in entsprechendem Verhältnisse. So reagirt der eine auf Thymus- oder Leberzufuhr mit starker Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure, bei dem andern lässt sich der harnsäurevermehrnde Einfluss nur durch relative Beziehung zu den andern Stoffwechselendproducten erkennen. Wenn wir nun weiterhin in Betracht ziehen, dass kleinere Mengen selbst des in dieser Hinsicht wirksamsten Nahrungsmittels, der Thymus, die absolute Harnsäureausscheidung wenig beeinflussen, so dürfte wohl die Folgerung gestattet sein, dass ein absolutes Verbot dieser Nahrungsmittel

in denjenigen Krankheiten, in welchen die Harnsäure eine gewisse pathologische Rolle spielt — bei der Gicht und der harnsauren Diathese — nicht gerechtfertigt ist. Bedenkt man, dass solche Nahrungsmittel doch kaum jemals in grösserer Menge als 200—250 g genossen werden, so kann man unseres Erachtens selbst nicht einmal für die Kalbsmilch ein unbedingtes Verbot gelten lassen.

Wenn wir die Tabelle I. übersehen, so muss es uns auffallen, dass die verschiedenen Organe in ihrem Einfluss auf die Harnsäurebildung in demselben Organismus so ganz unähnlich sind, obwohl sich doch alle durch einen ausgiebigen Kernreichthum auszeichnen und man also a priori anzunehmen hätte, dass ein und derselbe Organismus ihrem Nucleinreichthum entsprechende Harnsäuremengen daraus bilden müsste. Nicht nur das Mikroskop, sondern auch die chemische Untersuchung bestätigt uns ihren Nucleinreichthum: Kossel¹⁾ hat seinerzeit die Nucleinphosphorsäure in den verschiedenen Organen des Rindes procentisch festgestellt, und wenn wir seine Zahlen betrachten, so müssen wir sagen, dass ihr ziemlich gleichmässiger Nucleingehalt und ihre verschiedene Einwirkung durchaus nicht im Einklang stehen. Es enthält z. B. das Gehirn mehr Nucleinphosphorsäure als die Niere, dagegen nicht weniger als die Leber. Weshalb vermehren sie die Harnsäure nicht ihrem Nucleingehalt entsprechend?

Ich glaube, es lässt sich dem Widerspruch folgende Deutung geben:

Kossel²⁾ ist auf Grund seiner Forschungen zu dem Resultat gekommen, dass in dem Nuclein der Zellkerne die phosphorhaltige Nucleinsäure — also die directe Muttersubstanz der Harnsäuregruppe — in 3 verschiedenen Formen vorkommen könne:

1. in fester Vereinigung mit Eiweiss,
2. in lockerer Vereinigung mit Eiweiss,
3. als ungepaarte, freie Nucleinsäure.

Die Bindung ist umso fester, je mehr Eiweiss in die Verbindung eintritt, und um so lockerer, je grösser der Nucleinsäureüberschuss ist. Entsprechend der Energie ihrer Bindung ist die freie Nucleinsäure auch schwerer oder leichter aus ihren Nucleinen freizumachen. In der Pankreasdrüse z. B., die Kossel zur ersten Form rechnet, und aus der man reichlich Nuclein darstellen kann, gelingt es nicht, Nucleinsäure abzuspalten.

Der Thymusdrüse — die der zweiten Gruppe zugewiesen wird — lässt sich dagegen durch dasselbe Spaltungsverfahren freie Nucleinsäure entziehen, und zwar so reichlich, wie keinem anderen Gewebe.

Der dritten Form endlich — der ungepaarten Nucleinsäure —

1) Kossel, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 7. S. 7 ff.

2) Kossel, Verhandlungen der physiol. Gesellschaft. Berlin. Febr. 1894.

begegnen wir z. B. in den Spermatozoen des Lachses und während der Mitose in den Zellkernen. In diesem freien Zustand ist sie von Lilienfeld auch mikrochemisch nachgewiesen worden durch ihre Eigenschaft, aus der Ehrlich'schen Triacidmischung das basische Methylgrün zu attrahieren.

Je nachdem wir nun in der Nahrung dem Körper ein zelliges Gewebe bieten, in welchem die Nucleinsäure lockerer oder fester gebunden ist, vermag er sie auch leichter oder schwerer durch die Trypsinverdauung abzuspalten, zu lösen und in den Chymus aufzunehmen. Die Nucleinsäure wird ja als solche bei der Verdauung gelöst im Chymus vorgefunden, wie die erwähnten Untersuchungen Popoff's ergeben haben. Sie wird dann weiter aus dem Chymus in die Blutbahn geschwemmt und hier zur Quelle der Harnsäuregruppe. Ich möchte also annehmen, dass die Vermehrung der Harnsäure nicht abhängig sei von der Menge des mit der Nahrung eingeführten Nucleins, sondern in erster Linie von dem Bindungsmodus der darin enthaltenen Nucleinsäure, welcher ihre Resorbirbarkeit bestimmt.

Diese Theorie würde erklären, warum Thymusnahrung von allen Geweben die ausgiebigste Harnsäurevermehrung zur Folge hat; es würde auch die Harnsäurevermehrung bei der Leukämie durch das reichliche Entstehen freier Nucleinsäure bei den Kerntheilungsvorgängen an den Leukocyten, ebenso beim Zerfall mitosenreicher Neubildungen [Carcinom¹⁾, Sarkom²⁾] erklärlich sein.

Die positiven Resultate meiner Arbeit fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Der tägliche Genuss von 500 g Thymus erhöht die Harnsäureausscheidung beträchtlich im Vergleich zu dem täglichen Genuss von 500 g Muskelfleisch.

2. Der tägliche Genuss von 300 g Thymus erhöht die Harnsäureausscheidung nur unwesentlich.

3. Der tägliche Genuss von 500 g Leber wirkt bei einem Individuum beträchtlich harnsäurevermehrend, bei einem anderen Individuum ist diese Wirkung bedeutend geringer.

4. Kalbsniere und Kalbshirn geben annähernd dieselbe Harnsäureausscheidung wie Muskelfleisch.

5. Bei vorwiegender Milchnahrung ist die Harnsäureausscheidung beträchtlich geringer als bei Fleischnahrung.

6. Die Menge der ausgeschiedenen Xanthinbasen schwankt bei gesunden Menschen innerhalb sehr weiter Grenzen.

1) Kühnau, Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 28. S. 534.

2) Kühnau, l. c. Richter, Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 27. S. 290.

7. Die Ausscheidung der Xanthinbasen wird erhöht durch Alkalizufuhr.

8. Die Ausscheidung der Xanthinbasen wird erhöht durch Milchnahrung.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Geheimrath Professor Dr. Leyden für die Erlaubniss, in seinem Laboratorium diese Arbeit unternehmen zu dürfen, und für sein stetes Interesse an derselben ehrerbietigst zu danken. Desgleichen bin ich Herrn Privatdocenten Dr. G. Klemperer für die Anregung und Förderung dieser Untersuchung zum grössten Dank verpflichtet.

IV.

(Aus der I. med. Klinik des Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Leyden.)

Ueber Bleigicht und den Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung.

Von

Dr. H. Lüthje.

Wohl alle Autoren sind darin einig, dass die Gicht, bezw. die Gichtanlage, ererbt oder erworben sein kann. Bei der während des Lebens acquirirten Gicht galten und gelten z. Th. noch jetzt als ätiologische Momente Alkoholmissbrauch, Indigestionen aller Art, ein übermässiger Genuss animalischer Nahrung, Mangel an Muskelthätigkeit, anstrengende Studien, Sorge, Kummer u. s. w. Man hat ihre Beziehungen zur Gicht gekannt, so lange diese selbst bekannt ist.

Anders ist es mit der Bleiintoxication; die Ansichten darüber, ob die chronische Bleiintoxication zur Gicht führen könne oder nicht, sind bis zur Stunde getheilt. Autoren wie Garrod und Ebstein, wohl die bedeutendsten Gichtkenner der neueren Zeit, nehmen in dieser Beziehung einen verschiedenen Standpunkt ein, ein Beweis, dass die Entscheidung hier keineswegs eine leichte ist.

Auf Veranlassung des Herrn Dr. Klemperer habe ich es unternommen, das hierhin gehörige literarische Material zusammenzustellen, sowie einige neue Beiträge — klinischer und experimenteller Natur — hinzuzufügen.

Der erste, der auf die Beziehungen zwischen Gicht und Bleiintoxication, wenn auch unbewusster Weise, aufmerksam machte, war Dr. William Musgrave. In seiner 1703 erschienenen Dissertation „De arthritide symptomatica“ schildert er in einem Capitel das Vorkommen von Gicht nach Kolik — „Arthritis ex colica“. — Diese „Kolik von Devonshire“ entstand in Folge unmässigen Genusses eines Apfelweines. Bekämpft wurde sie durch Drastica und Elaterien, und als eine Folge

dieser Heilmethode fasst Musgrave die Gicht, die sich im Anschlusse an diese Kolik häufig entwickelte, auf. „Illa enim (nämlich die Drastica und Elaterien) corpori inimica, non tam peccantem et pravum expellunt humorem, quam universum sanguinem exagitant et perturbant: cui demum motui et perturbationi creberrime substituitur Arthritis. Et ab hisce Pharmacis ἀτέλως sumptis, aliquammulti colici ποδαγριῶσι.¹⁾ Eine ähnliche Angabe findet sich in einem 1772 von W. Falconer veröffentlichten „Essai on the Bath Waters“: „Die Bath Wassser sind ausserordentlich nützbringend bei der Behandlung derjenigen gichtischen Affectionen, die zuweilen der Kolik von Devonshire folgen.“²⁾ — Später wies dann Sir George Baker nach, dass der Obstwein bleihaltig sei, und dass die häufigen Koliken in Devonshire von diesem Bleigenuss herrührten.³⁾

1822 erschien eine Arbeit von Edward Barlow über den Heilwerth der Bath Wasser.⁴⁾ Unter den 8 in derselben mitgetheilten Krankengeschichten von Gichtikern finden sich drei Fälle, bei denen neben der Gicht Symptome einer Bleiintoxication vorhanden waren. Trotz dieses merkwürdigen Verhältnisses — von acht Gichtkranken waren drei zu gleicher Zeit bleikrank! — das kaum zufällig entstanden sein konnte, giebt Barlow keine Interpretation darüber. Leider sind die Krankengeschichten recht kurz; wir erfahren weder, wie lange die Patienten mit Blei beschäftigt waren, noch wird eine genaue Beschreibung des Gichtzustandes selbst gegeben, so dass diese Fälle für die klinische Beurtheilung der Bleigicht ziemlich werthlos sind.

Drei Jahre später erschien die Sammlung klinischer Beobachtungen von Hillier-Parry.⁵⁾ „Ich beobachte“, sagt der Autor dort, „dass Kranke mit Paralysis saturnina mittleren Alters sehr geneigt sind, Anfälle von Gicht in den Gliedern zu bekommen.“

1843 theilt Todd in seiner Sammlung klinischer Vorlesungen einen recht bemerkenswerthen Fall von Bleigicht mit. Es handelt sich um einen Anstreicher, der zum ersten Mal einen Gichtanfall bekam, nachdem er mehrere Anfälle von Bleikolik überstanden hatte und später von einem neuen Gichtanfall heimgesucht wurde, nachdem kurz vorher wieder ein neuer Anfall von Bleikolik überstanden war.⁶⁾ Eine zweite diesbezügliche Mittheilung desselben Autors findet sich in seinen klinischen Vor-

1) Will. Musgrave, De Arthritide symptomatica Cap. X. Artikel VI.

2) A Dissertation on the Bath Waters by W. Falconer.

3) College of Physicians. 29. Juni 1767 (citirt bei Dyce Duckworth).

4) An Essai on the medicinal efficacy and employment of the Bath Waters by Edw. Barlow. 1822. p. 113 u. 114.

5) Collections from the unpublished medical Writings of the late. London 1825. I. p. 243.

6) Practical Remarks on Gout. London 1843. p. 44.

lesungen über die Krankheiten des Nervensystems. Es handelt sich um einen Fall von Paralysis saturnina verbunden mit Gicht. In einer späteren Arbeit¹⁾ giebt er an, dass unter der arbeitenden Bevölkerung die Anstreicher das grösste Contingent von Gichtkranken in den Londoner Hospitälern stellen.

Garrod war es jedoch, der im Jahre 1854 zum ersten Male in klarer und bestimmter Form auf den Zusammenhang zwischen Gicht und Bleivergiftung hinwies. In einem Vortrag, den er vor der Medico-Chirurgical-Society hielt, berichtete er, dass zum Mindesten der vierte Theil der von ihm im University-College behandelten Gichtkranken früher an irgend welchen Erscheinungen der Bleiintoxication gelitten hatten. Auch bei den in seiner Privatpraxis behandelten Gichtikern fand er ungefähr dasselbe Verhältniss. Dr. G. Burrowes vom St. Bartholomäus-hospital in London bestätigte zunächst die Beobachtungen Garrod's. Bald darauf theilte Garrod eine neue Beobachtungsreihe mit, in der auf 51 Gichtiker, die er seit 1854 im Hospital des University-College behandelt hatte, 16 Maler und Bleiarbeiter kamen. Die Frage, ob die Bleiimprägnation des Körpers auch ohne Mittwirkung anderer Ursachen Gicht erzeugen könne, lässt Garrod offen. Um die Wirkungsweise des Bleies zu ermitteln untersuchte er in verschiedenen Fällen Blut und Harn von Bleikranken und solchen Kranken, denen aus therapeutischen Gründen Bleisalze einverleibt waren. Er glaubte aus diesen Untersuchungen schliessen zu können, dass unter dem Einfluss des Bleies das Vermögen der Nieren, Harnsäure auszuscheiden, geschwächt wird. War dieser Schluss gezogen, so stand allerdings seiner Behauptung, dass Blei Gicht mache, nichts im Wege, da nach seinen Anschauungen der wesentliche Factor in der Pathogenese der Gicht eine Impermeabilität der Nieren für Harnsäure ist. Ich werde auf diese Untersuchungen Garrod's bei Bleikranken noch in dem experimentellen Theil meiner Arbeit zurückkommen.

Von nun an häufen sich die Angaben über Fälle von Bleigicht. 1856 theilte Bence Jones im Lancet einige Beobachtungen mit²⁾. In den Jahren 1861 und 1862 erschienen Mittheilungen von R. W. Falconer³⁾ und W. Begbie⁴⁾. Letzterer meint, dass der Alkoholmissbrauch zusammen mit dem Blei in hohem Grade empfänglich mache. Die beiden von ihm beobachteten Bleigichtiker waren zu gleicher Zeit Alkoholiker.

In der französischen Literatur finden sich bis zu dieser Zeit keine Angaben über Bleigicht. Es muss auf den ersten Blick erstaunlich erscheinen, dass in dem umfassenden Werke Tanquerel des Planches' über

1) Disease of the urinary Organs, sect. 15, on gout. p. 400. London 1857.

2) The Lancet. 1856. p. 45.

3) British medical Journal. 2. Nov. 1861. p. 464.

4) Edinb. med. Journal. 1862. p. 125.

die Bleikrankheiten¹⁾ nicht ein einziger Fall von Bleigicht mitgetheilt ist. Dieser Umstand war in der That in den Händen derjenigen, die den Zusammenhang zwischen Bleiintoxication und Gicht nicht anerkennen, eine brauchbare Waffe. Dass Tanquerel des Planches die Gicht genau gekannt hat, muss man wohl voraussetzen, aber ebenso sicher ist, dass er von den Beziehungen zwischen Bleiintoxication und Gicht nichts gewusst und demgemäss auch auf einen solchen Zusammenhang nicht geachtet hat. Falls er wirklich einmal Gicht bei einem Bleikranken fand, so musste er es für eine ganz zufällige Complication halten, deren besondere Erwähnung kein Interesse bot. Dass aber auch in den 95 ausführlich mitgetheilten Krankengeschichten, die übrigens nur soweit als musterhaft gelten können, als sie sich mit der Bleiintoxication und ihren Erscheinungen selbst beschäftigen — der Urin ist beispielsweise nur sehr selten untersucht! — gichtische Symptome nie erwähnt sind, muss zunächst auffallen. Eine nähere Betrachtung dieser Journale wird indessen einige Aufklärung bringen. Es ist klar, dass das Blei, wenn es überhaupt imstande ist, Gicht zu machen, diese Folgen erst nach längerer Einwirkung auf den Organismus zeitigen kann. Wir dürfen kaum erwarten, bei Jemandem, der etwa acht Tage der Inhalation von Bleipartikelchen ausgesetzt war, gichtische Symptome zu treffen, so wenig wir einem sonst mässigen und nüchternen Menschen, der einmal aus irgend einem Grunde acht Tage in Baccho exceedirt hat, für spätere Jahre eine Gicht in Aussicht stellen würden. Unsere Vorstellung von dem Einfluss jener Schädlichkeiten, die wir für die Entwicklung der Gicht verantwortlich machen, ist doch die, dass dieser Einfluss sich längere Zeit in der Oekonomie des menschlichen Organismus geltend machen muss, um den gichtischen Symptomencomplex zu erzeugen. Nehmen wir nun an, die Einwirkung des Bleis müsse länger als zwei Jahre dauern — diese Grenze ist natürlich ziemlich willkürlich gezogen —, um Gicht erzeugen zu können, so fallen damit für unsere Betrachtung schon 35 der von Tanquerel des Planches mitgetheilten Krankheitsfälle fort. Für die übrig bleibenden 60 Fälle kommt eine Intoxicationszeit von 3 bis zu 52 Jahren in Betracht. Von den hierhin gehörigen Patienten waren 19 zur Zeit der Beobachtung unter 30 Jahren, also in einem Alter, in dem das Auftreten der Gicht zu den grössten Seltenheiten gehört. Unter den 41 Fällen, die übrig bleiben, haben drei Patienten, trotzdem sie 20, resp. 22 und 30 Jahre dem Einfluss des Bleies ausgesetzt waren, vorher nie Symptome einer Intoxication gezeigt. Von einem ist ausdrücklich hervorgehoben, dass er stets sehr mässig war. Bedenkt man nun, dass von den meisten Autoren, die den Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und Gicht anerkennen, die letztere

1) Tanq. des Planches, *Maladies de Plomb*. Paris 1839.

immerhin als eine seltene Folgeerscheinung der ersteren angesehen wird; bedenkt man ferner, dass der Zufall seine Rolle gespielt haben kann, so glaube ich mit Recht behaupten zu können, dass man aus dem Umstande, dass sich in jenen Krankengeschichten kein Beleg für den Zusammenhang zwischen Bleiintoxication und Gicht findet, noch nicht schliessen darf, dass ein solcher überhaupt nicht bestehe.

Uebrigens will ich noch bemerken, dass sich unter den Krankengeschichten Tanquerel des Planches' zwei befinden, bei denen man zweifeln kann, ob es sich nicht vielleicht um gichtische Symptome gehandelt habe. Auch Dr. R. Halma Grand macht auf diese beiden Fälle in seiner „Etude clinique sur deux cas de goutte saturnine“ aufmerksam; er giebt sie freilich mit Vorbehalt wieder und sagt: „Nous ne voulons pas attribuer à ces textes une valeur qu'ils n'ont peut-être point, à cause même de leur obscurité; ils nous semblent néanmoins utiles à rapporter.“ Um dem Leser das Urtheil selbst zu überlassen, will ich die betreffenden Worte aus den Krankengeschichten kurz mittheilen: Une seule fois, à la suite de longues et atroces douleurs dans les genoux, nous avons vu un peu de rougeur et de gonflement à la partie interne de cette région, qui ne dura que quelques heures¹⁾. Ferner heisst es in einem Sectionsbericht²⁾: „. . . . Les ligaments de l'articulation radio-carpienne ont un aspect blanc jaunâtre, et ils se déchirent plus facilement que les ligaments antérieurs, qui ont le même aspect. Une très petite quantité de synovie humecte les surfaces articulaires; les articulations des os du carp entre eux présentent le même phénomène. Elles ont perdu cet aspect poli et brillant qu'on y remarque ordinairement³⁾.“

Charcot war es, der in Frankreich zuerst über einen Fall von Bleigicht berichtete. Die Krankengeschichte wurde ausführlich mitgetheilt in der Gazette hebdomadaire.⁴⁾

Charcot schloss sich damit den Ansichten Garrod's an. Ueber einen anderen Fall wurde kurze Zeit darauf von Ollivier in seiner Arbeit „De l'albuminurie saturnine“ berichtet. Dieselbe Arbeit enthielt eine Reihe von Untersuchungen, welche bewiesen, dass Blei im Stande sei, Albuminurie und Nephritis zu erzeugen. Von jetzt an häufen sich auch in

1) Maladies de Plomb. T. des. Pl. p. 509.

2) Maladies de Plomb. T. des. Pl. p. 139.

3) Ich will hier bemerken, dass ganz ähnliche Fälle von Gelenkerkrankungen bei Bleivergiftung 1868 von Nicaise und Bouchard mitgetheilt wurden. Gicht scheint, abgesehen von einem Fall, sicher ausgeschlossen zu sein. Auch bei den Sectionen fand man nirgends harnsaure Ablagerungen. Nicaise führt an, dass dieselben Veränderungen bereits 300 Jahre früher von Plater beschrieben seien, dann 1745 von De Haen, 1813 von Pariset und 1839 von T. des Planches (s. die oben erwähnten Fälle). Bei Duckworth citirt.

4) Gazette hebdomadaire de médecine et chirurgie. 1863.

der französischen Literatur Angaben über Fälle von Bleigicht. Das verbindende Glied war ja jetzt gegeben. Man stand unter dem Banne der Garrod'schen Ansicht, dass eine Harnsäureretention in Folge verminderter Ausscheidungsfähigkeit der Nieren für Harnsäure eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Gicht sei. War das Blei also im Stande Nephritis zu machen, so lag es nahe anzunehmen, dass es auf dem Wege der Nephritis auch Gicht machen könne.

1866 erschienen die klinischen Vorlesungen Charcot's über die Krankheiten des Alters.¹⁾ Es heisst darin: „Eh bien! il existe parmi les saturnins quelques goutteux chez qui l'empoisonnement par le plomb est la seule cause qu'on puisse invoquer.“ In einem später erschienenen Werke „Memoires et Observations sur la goutte et le rhumatisme“ widmet er der Bleigicht einen besonderen Abschnitt.²⁾

1868 veröffentlichte Gubler in der Société médicale des hôpitaux eine Arbeit, die sich beschäftigte mit den „Dorsaltumoren“ an den Händen von Bleikranken bei Paralysis saturnina (s. Anm. vor. S.). In der sich daran anschliessenden Discussion berichtet Bucquoi zwei Fälle von Bleigicht und schliesst daran Betrachtungen über den klinischen Verlauf derselben.³⁾ Ich werde darauf später zurückkommen. Zu gleicher Zeit veröffentlichte auch Potain einen Fall von Bleigicht. 1870 stellte Lancéraux einen Bleigichtiker in der Société de Biologie vor. In demselben Jahr folgten einige von Bricheateau⁴⁾ mitgetheilte Fälle und eine Beobachtung von Renaut.⁵⁾

Die erste grössere Arbeit über Bleigicht erschien 1876. Es war die von R. Halma Grand: „Etude clinique sur deux cas de goutte saturnine“. Sie bringt zum ersten Mal eine ausführliche Beschreibung des klinischen Verlaufs der Bleigicht. Halma Grand kommt zu folgendem Schluss: „der chronische Einfluss des Bleis ist das wichtigste zur Gicht prädisponirende Moment; — die Bleigicht verläuft schnell und erzeugt in kurzer Zeit Tophi und Deformationen; — die Ursache ist wahrscheinlich eine Retention und Anhäufung der Harnsäure im Organismus in Folge der Nierenveränderungen; — die Prognose ist stets infausta“. Aehnliche Schlüsse wie Halma Grand zieht auch H. F. J. Goudot⁶⁾: Er hält den Einfluss des Bleies auf die Entwicklung der Gicht für zweifellos. Jedoch fügt er hinzu: „... D'autres causes encore inconnues doivent cependant intervenir le saturnisme pour déterminer l'éclosion de

1) Des leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques. Paris 1866. p. 123.

2) Mémoires et Observations sur la goutte et le rhumatisme. Abschn. IV. u. V.

3) Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 1868.

4) Gazette des hôpitaux. 1870.

5) L'intoxication saturnine chronique. 1875.

6) Etude sur la goutte saturnine. Paris 1883. p. 37.

la goutte saturnine“. Ferner macht er aufmerksam auf die häufigen Complicationen von Seiten der Nieren und auf das relativ niedrige Alter, in welchem die Bleigicht aufzutreten pflegt. Die im Jahre 1885 erschienene Arbeit von Jean-Louis Vercier bringt abgesehen von einigen persönlichen Beobachtungen wenig Neues. Im Gegensatz zu dem vorigen Autor glaubt Vercier jedoch, dass in einigen Fällen die Bleiintoxication auch ohne Hinzukommen anderer prädisponirender Ursachen Gicht machen könne: „Le saturnisme prédispose à la goutte et peut à lui seul dans certains cas déterminer l'apparition de cette maladie, en dehors de toute espèce d'hérédité“. ¹⁾

In Deutschland finden wir bis zu dieser Zeit wenig Angaben über die Bleigicht. Der erste deutsche Autor, der, soweit ich erfahren konnte, ihrer Erwähnung thut, ist Braun. In seinen „Beiträge zu einer Monographie der Gicht“ sagt er: ²⁾ „Als eine bedeutende Prädisposition zur Gicht wird die Bleikrankheit angesehen. Nicht allein, dass durch dieselbe das Nervensystem depravirt und gelähmt wird, sondern es ist auch bei derselben eine Beschränkung der meisten Secretionen vorhanden“. Er selbst scheint keine Beobachtung von Bleigicht gemacht zu haben.

Mit Bestimmtheit sprach sich in Deutschland zuerst Senator für das Vorkommen von Bleigicht aus. Er sagt: ³⁾ „Ausser der geschilderten Lebensweise kennt man mit Sicherheit nur eine Schädlichkeit noch, welche auch ohne erbliche Anlage die Gicht hervorzurufen im Stande ist, nämlich die längere Einwirkung des Bleies“ und weiter unten: „... so dass ein Zusammenhang zwischen Bleikrankheit und Gicht unverkennbar ist“.

Ebstein, dessen bekannte Arbeit „Natur und Behandlung der Gicht“ 1882 erschien, verhält sich gegenüber der Annahme einer Bleigicht ziemlich ablehnend: „Nur eine Form der Nierenerkrankung hat man vielfach mit der Gicht in Zusammenhang gebracht, nämlich die sogenannte Bleischrumpfniere und zwar hat man dabei die Nierenerkrankung als das Primäre angesehen. Ich habe selbst über die Bleikrankheit zu wenig Erfahrung, um ein darauf basirendes eigenes Urtheil abzugeben.“ ⁴⁾ Es scheint, als ob ihn das von dem Knappschaftsarzt Dr. Jacob in Lautenthal und einigen anderen Knappschaftsärzten im Oberharz ihm zugestellte Material zu dieser unbestimmten Ansicht in betreff der Bleigicht gebracht habe. Wir finden das Material statistisch zusammengestellt in einer Schrift des obengenannten Dr. Jacob: „Ueber die Bleikrankheiten im Oberharz und deren Beziehungen zu Gicht und

1) De la goutte saturnine. Paris 1885. p. 35.

2) Beiträge zu einer Monographie der Gicht. S. 69. Wiesbaden 1860. Braun.

3) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. XIII. 1. 1875.

4) Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 158.

Schrumpfniere¹⁾. Diese Statistik erstreckt sich über das gesammte im Bereiche des Oberharzer Knappschaftsvereins vorhandene Gichtmaterial von acht Jahren. Leider ist sie eine recht lückenhafte; es fehlen beispielsweise Angaben über das Alter der Kranken sowie die Dauer der Einwirkung des Bleies in jedem einzelnen Falle.

Trotzdem aber spricht das hier Mitgetheilte so sehr zu Gunsten der Annahme einer Bleigicht, dass es mir kaum verständlich erscheint, wenn Ebstein seine Meinung unentschieden lässt, und der Verfasser selbst gar zu einer gegentheiligen Auffassung kommen konnte. Aus diesem Grunde möge die Statistik hier kurz mitgetheilt sein. Es erkrankten im Bereiche des Oberharzer Knappschaftsvereins an Gicht:

	Grubenarbeiter.	Silberhüttenarbeiter.
im Jahre 1878	22	7
„ „ 1879	31	22
„ „ 1880	27	13
„ „ 1881	35	16
„ „ 1882	13	5
„ „ 1883	36	17
„ „ 1884	23	19
„ „ 1885	30	4

Unter den 6000 Mitgliedern des Oberharzer Knappschaftsvereins befinden sich 800 Hüttenarbeiter, die dem Einfluss des Bleis ausgesetzt sind, also auf 15 Grubenarbeiter kommen zwei Hüttenarbeiter. Das Durchschnittsverhältniss aber der gichtkranken Grubenarbeiter zu den gichtkranken Hüttenarbeitern ist etwa 2:1. Es kommt ferner, wie obige Tabelle zeigt, ein Gichtkranker auf 24 Grubenarbeiter, während unter den Hüttenarbeitern das Verhältniss 1:8 besteht; also bei den letzteren, d. h. bei den mit Blei beschäftigten ist die Gicht unverhältnissmässig häufiger als bei jenen. Ich meine diese Zahlen, die übrigens beim Verfasser zu Gunsten seiner Anschauung etwas verrechnet sind, sprechen ausserordentlich zwingend für das Vorkommen der sogenannten Bleigicht. Auch die dann folgende Tabelle, die ein Verhältniss von Gichtkranken zu Bleikranken wie 1:11 ergiebt, vermag diese Thatsache eher zu bestätigen als zu erschüttern.

1883 sprach sich Leyden¹⁾ in einem Vortrage, gehalten im Verein für innere Medicin, sehr zurückhaltend gegenüber der Bleigicht aus, während er die Bleischrumpfniere anerkannte und einen sehr charakteristischen Fall der letzteren vorstellte. Ein Jahr früher hatte Wagner sich mit aller Entschiedenheit der Ansicht der englischen Autoren angeschlossen. In seinem Buche über den Morbus Brightii²⁾ hat er der Bleischrumpfniere ein eigenes Kapitel gewidmet und findet unter

1) Zeitschrift für klin. Medicin. 1883. S. 85.

2) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. 3. Aufl. 1882.

15 Fällen von Bleischrumpfniere viermal echte Gicht und zweimal vermuthet er sie nach den klinischen Symptomen.

Dr. Pedell stellte 1884 im Berliner Verein für innere Medicin zwei Fälle von Bleigicht vor. Es ist dies das erste casuistische Material, was ausführlich in der deutschen Literatur mitgetheilt ist¹⁾. Pedell kommt zu dem Schlusse: „Diese Fälle haben beide das Vorhandensein von wahrer, d. h. harnsaurer Gicht bei chron. Bleivergiftung und Nierenschrumpfung ergeben und somit bewiesen, dass die von den Engländern vertretene Anschauung als die richtige anzusehen ist.“

Mit voller Bestimmtheit spricht sich auch Strümpell für das Vorkommen von Bleigicht aus. In seinem Lehrbuch der spec. Pathologie und Therapie sagt er S. 584, Th. II:

„Eine sehr merkwürdige, in ihrem Wesen noch vollständig unaufgeklärte Beziehung besteht zwischen der Gicht und der chron. Bleivergiftung. Es ist vollkommen sicher festgestellt (wir selbst haben in Leipzig und Erlangen wiederholt derartige Fälle beobachtet und bei der Section gesehen), dass bei Personen, welche viel mit Blei zu thun haben, sich verhältnissmässig häufig eine echte Gicht mit Harnsäureablagerungen in den Gelenken u. s. w. entwickelt. Auffallend oft ist die Bleigicht mit Schrumpfniere verbunden.“

Sonst finden sich in der deutschen Literatur, soweit ich sehen konnte, über Bleigicht nur noch Angaben von Hoffmann, Schrader, Kobert und Leube. Ersterer hält die Annahme einer Bleigicht für wenig gerechtfertigt²⁾. Kobert macht auf die merkwürdige Erscheinung aufmerksam, dass die übrigen Formen der Metallnieren wohl zur Einlagerung von kohlen-saurem Kalk führen können, dass die Bleivergiftung dagegen beim Menschen mit Vorliebe zu einer Ablagerung harnsaurer Salze in den erkrankten Nieren, wie auch in anderen Organen führt³⁾. Leube sagt: „Bleiintoxication darf zu den Ursachen der Gicht gezählt werden.“⁴⁾ Schrader theilte 1872 in der deutschen medicinischen Wochenschrift einen sehr charakteristischen Fall von Bleigicht mit. Abgesehen von der chron. Bleiintoxication fehlte jedes ätiologische Moment. Trotzdem konnte Schrader sich nicht entschliessen, mit Bestimmtheit in diesem Falle das Blei als ätiologisches Moment anzusehen.

Ich habe an dieser Stelle ausserhalb der chronologischen Reihenfolge die Angaben über Bleigicht aus der deutschen Literatur zusammengestellt, um eine bessere Uebersichtlichkeit zu erzielen. Wir sehen, sie sind spärlich und widersprechend.

Zahlreicher sind die Angaben über Bleigicht in den achtziger Jahren in der englischen Literatur. 1886 brachte das British Medical Journal

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1884. 28. Febr.

2) Hoffmann, Constitutionskrankheiten.

3) Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893. S. 406.

4) Leube, Spec. Diagnose der inneren Krankheiten. Leipzig 1892. II. S. 346.

einen vorzüglichen Artikel Lorimer's¹⁾. In demselben legt der Autor seine Ansichten über die Bleigicht nieder, die gewonnen sind aus einer Reihe von 107 Fällen von Bleigicht. Er stellt bereits den Zusammenhang zwischen Bleiintoxication und Gicht als Thatsache hin („Lead-impregnation is a predisposing cause of gout“) und beschränkt sich darauf, die klinischen Characteristica der Bleigicht aufzustellen. Auch er beobachtete, dass die Bleigicht im Allgemeinen in einem jüngeren Alter auftritt als die gewöhnliche Gicht. Unter den 107 von ihm beobachteten Bleigichtikern waren 70 jünger als 35 Jahr. Als Durchschnittsalter für das erste Auftreten bezeichnet er die Jahre zwischen 35 und 40. Erbliche Belastung liess sich in den 107 Fällen nur neun Mal nachweisen.

Drei Jahre später erschien eine ausführliche Monographie der Gicht von seinem Landsmann Dyce-Duckworth²⁾. In derselben handelt ein grösserer Abschnitt von den Beziehungen zwischen Bleivergiftung und Gicht. Neben seinen eigenen Beobachtungen und Anschauungen bringt Duckworth werthvolle briefliche und mündliche Mittheilungen anderer Forscher. Seine eigenen Erfahrungen gründen sich auf 136 Fälle von Gicht. Unter denselben boten 25 (= 18 pCt.) Zeichen einer Bleiintoxication dar. Alle waren männlichen Geschlechts und das Durchschnittsalter betrug 43 Jahr. Er fand also ein etwas höheres Durchschnittsalter als andere Beobachter und namentlich als Lorimer. Zu seinen Angaben über die Häufigkeit der Bleigicht bemerkt er, dass die Fälle seiner Zeit ohne besondere Absicht aufgezeichnet wurden, ohne dass also besonders auf einen Zusammenhang zwischen Gicht und Bleiintoxication geachtet wurde. Es seien vielleicht hier und da Bleisymptome unentdeckt geblieben, und so sei es wohl zu erklären, dass seine Angaben bezüglich des procentualischen Verhältnisses der Bleigicht zur gewöhnlichen Gicht so erheblich zurückbleiben hinter denen Garrod's. Von den Mittheilungen, die sich bei Duckworth finden, seien nur einige wiedergegeben. Prof. Gairdner in Glasgow giebt an, dass er nur einmal bei einem Kranken aus Schottland Bleiintoxication und Gicht zusammen beobachtet habe. Da aber die Gicht sowohl wie die Bleivergiftung bei den dortigen Arbeitern überhaupt seltene Erscheinungen seien, so müsse natürlich ihr Zusammentreffen es noch mehr sein. Sir Walter Foster aus Birmingham sowie die Aerzte der drei grösseren Hospitäler in Liverpool berichten negativ über das Vorkommen von Bleigicht. Prof. Canning aus Belfast spricht sich entschieden gegen einen Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und Gicht aus. Er hat sehr genaue Beobachtungen in

1) Lorimer, Saturnine gout and its distinguishing marks. British medical Journal. 1886. 24. Juli.

2) Dyce Duckworth, A treatise on gout. London 1890.

dieser Beziehung gemacht; doch alle blieben resultatlos. Dr. Saundby in Birmingham äussert sich ähnlich. Nach einer sorgsam Besprechung von 13 Fällen kommt er zu dem Schluss, dass die Lehre von der Bleigicht mehr auf Autorität als Beobachtung beruhe. Frerichs stellte Duckworth 163 Fälle von Bleivergiftung zur Verfügung, die in seiner Klinik beobachtet waren und bei denen sorgfältig auf Beziehungen zur Gicht geachtet war. Bei keinem einzigen der Fälle waren gichtische Symptome nachzuweisen. Frerichs schreibt dazu: „Unter diesen 163 Fällen von Bleivergiftung befand sich kein Fall von wahrer Gicht. Ebenso war nirgends Schrumpfniere vorhanden. Das Gleiche gilt von weiteren mehr als 200 Fällen, die ich nicht genau analysiren konnte. Woher das kommt, weiss ich nicht. Ein Irrthum, ein Uebersehen unsererseits ist ausgeschlossen. Richtige Gicht ist hier selten, darin mag ein Grund für das Fehlen der Bleigicht bei uns liegen.“

Sehr interessant ist ein Brief des Dr. Drummond vom Hospital in New-Castle an Dyce Duckworth. Ich will ihn hier mittheilen, da er mit anderen Angaben übereinstimmt. Er schreibt Folgendes:

„Ich glaube es als ziemlich feststehende Thatsache hinstellen zu können, dass hier in New-Castle und Umgegend, wo Bleivergiftung eine ausserordentlich häufige Erscheinung ist, niemals Gicht damit verbunden ist. Dies ist meine eigene Erfahrung, die sich auf ein grosses, sorgsam beobachtetes Krankenmaterial stützt. Sie stimmt überein mit den Erfahrungen Dr. Embleton's, der seit langer Zeit Arzt aller Bleihütten in der Nachbarschaft ist. Wir bekommen Blei-Schrumpfniere, Encephalopathia saturnina, Krämpfe, Neuritis optica, Opticus-Atrophie, Paralysis saturnina, Bleikolik und Bleiarthralgie zur Beobachtung, aber niemals Gicht.“

Diese Angaben sind sehr auffallend, um so mehr als sie mit denen anderer Bleihüttenärzte sich decken. Mir selbst steht eine briefliche Mittheilung des Herrn Hofraths Dr. Weickert zur Verfügung, der 42 Jahre Hüttenarzt an den fiskalischen Hütten in Freiberg war, dem also gewiss eine seltene Erfahrung in der Geschichte der Bleikrankheiten zur Verfügung steht. Er schreibt mir: „Fälle von wirklicher Gicht bei den Hüttenarbeitern je gesehen zu haben, ist mir nicht rememberlich. Die Leute sind meist jung und fast ausnahmslos mässig und nüchtern.“ Aus einem mir ebenfalls von Dr. Weickert gütigst übersandten Bericht („30 Jahre hüttenärztlicher Praxis in Freiberg“) hebt der Verfasser hervor, dass die Hüttenarbeiter wenig Fleisch, ausser etwa Häring essen.

Ich will hier gleich die Erwiderung eines Dr. Fiessinger auf die 1892 in der „Gazette médicale de Paris“ erschienene Abhandlung über Bleigicht, die Lemoine zum Verfasser hat, beifügen. Dr. Fiessinger war 13 Jahre Landarzt und hat nie einen Gichtkranken unter seiner ländlichen Clientel in Behandlung bekommen: „Le paysan“, sagt er, „reste refractaire à la goutte.“¹⁾ Und doch setzt sich seine Clientel zu-

1) Gaz. médicale. Paris 1892.

sammen aus Leuten, die fast alle mit Blei vergiftet sind. Dieselben sind Steinschleifer und schleifen ihre Steine auf Bleirädern. „Les ouvriers atteints se chiffrent par centaines et se plaignent de tous les accidents saturnins possibles, excepté de la goutte.“ Aehnliche Erfahrungen bei einer ähnlichen Clientel haben Dr. Perrin in St. Claude und Dr. Fieux gemacht; sie bekommen seit langen Jahren Bleikoliken und Bleinephritiden zur Behandlung, aber nie Gichtiker. „Le saturnisme à lui seul“, so schliesst Fiessinger, „ne semble donc pas pouvoir créer la goutte. On ne devient pas gouteux, parce qu'on est saturnin; entre le saturnisme et la goutte apparaît un intermédiaire dont l'absence rompt le lieu qui unit le poison à la Maladie.“ Er hält nach dem Vorgange von M. Robin und Murchison eine functionelle Störung der Leber für das verbindende Glied. Diesen Leberstörungen sind jene Arbeiter, die mässig im Trinken und im Fleischgenuss sind, nicht ausgesetzt. Die Mässigkeit im Fleisch- wie im Alkoholgenuss, auf die sowohl Dr. Fiessinger wie Dr. Weickert aufmerksam macht, vor allem aber das von letzterem hervorgehobene jugendliche Alter der in den Hütten beschäftigten Arbeiter können vielleicht die merkwürdige Thatsache erklären, dass jene Aerzte in ihrer Hüttenpraxis keine Gicht zur Behandlung bekamen. Dann müsste man eben — die festen Beziehungen zwischen Gicht und Bleiintoxication vorausgesetzt — annehmen, dass die Bleiintoxication ohne das Hinzutreten anderer unterstützender Momente kaum zur Gicht führen kann. Ich werde darauf in dem klinischen Theil noch zurückkommen.

Die oben erwähnte Arbeit Lemoine's bringt, abgesehen von einigem casuistischen Material ganz werthvolle Angaben über unterschiedliche Merkmale zwischen der Bleigicht und der gewöhnlichen Gicht. Er meint, die Bleigicht trifft vor allem ein jüngeres Alter als die gewöhnliche Gicht; während der Anfall bei gewöhnlicher Gicht mitten in voller Gesundheit auftritt, ist der Zustand des Gichtikers durch die Symptome der Bleivergiftung charakterisirt; die Bleigicht betrifft mit Vorliebe Arbeiter, die bereits längere Zeit dem Einfluss des Bleis unterworfen und mehr oder weniger anämisch sind oder sonstige Symptome der Bleivergiftung zeigen u. s. w.

Aus der hier zusammengestellten Literatur ergiebt sich, dass sowohl die französischen wie die englischen Aerzte wenigstens zum überwiegenden Theile an einen Zusammenhang zwischen Gicht und Bleivergiftung nicht mehr zweifeln. Ihre Kundgebungen und casuistischen Mittheilungen zu Gunsten dieser Annahme sind so überzeugend, dass es schon aus diesem Grunde sonderbar ist, warum man in Deutschland die Bleigicht bisher nicht allgemein anerkannte, ja warum man sich mit dieser Frage überhaupt so wenig beschäftigte. Man kannte offenbar auch die betreffende ausländische Literatur zu wenig — dieselbe ist z. Th. zerstreut und versteckt unter dem grossen Material wissenschaftlicher Mittheilungen, z. Th. besteht sie

aus Dissertationen — so dass sich bei einzelnen deutschen Autoren sogar falsche Vorstellungen über den Zusammenhang zwischen Gicht und Bleiintoxication gebildet haben. Dieser Umstand möge meine ausführliche Wiedergabe der ausländischen Literatur rechtfertigen.

Im Folgenden theile ich mit Bewilligung des Herrn Geheimrath Leyden zwei persönliche Beobachtungen von Bleigicht aus der I. med. Klinik mit, deren Krankengeschichten Herr Dr. Klemperer mir zur Publication übergeben hat. Ich werde daran einige Beobachtungen über die Pathogenese der Bleigicht und über ihren klinischen Verlauf knüpfen.

Fall I. (persönliche Beobachtung). E. Zander, Maler, 58 J. alt, rec. 12. Sept. 1894.

Anamnese: Eltern des Pat. sind todt, waren stets gesund. Vier Geschwister leben und sind gesund. Als Kind hatte Pat. die Masern und brach einmal ein Schlüsselbein. Nach beendeter Schulzeit erlernte er das Malerhandwerk und hatte stets viel mit Bleifarben zu thun; in den ersten Jahren musste er stets die Farben selbst reiben. In dieser Zeit will Pat. jedoch keine Beschwerden in Folge dieser Beschäftigung gehabt haben. Von 1856—1860 diente Pat., acquirirte 1858 eine Gonorrhoe und 1859 ein Ulcus molle. 1859 musste er sich einer Operation unterziehen. 1867 bekam Pat. einen Anfall von Bleikolik, der innerhalb acht Tagen sich besserte. Seit 1873 hatte er öfters Schmerzen in den Gelenken der Extremitäten. Seit ca. 10 Jahren (1884) leidet Pat. an anfallsweise eintretenden schmerzhaften Schwellungen verschiedener Körpergelenke, besonders der Metacarpo-Phalangealgelenke. Seit 1888 seien dieselben gewöhnlich zweimal im Jahre aufgetreten und hätten bis zu fünf Wochen gedauert. Sie gingen mit allgemeinem Uebelbefinden und häufig auch mit Fieber einher. Im Jahre 1890 bekam Pat. während der Arbeit einen Schlaganfall. Er wurde schwindlich, verlor die Kraft in seinem rechten Bein und in der rechten oberen Extremität, fiel zu Boden, verlor jedoch nicht das Bewusstsein. Er lag damals 12 Wochen im Urbankrankenhause wegen rechtsseitiger Hemiplegie mit Betheiligung des Facialis ohne Sprachstörungen. Zugleich hatte er damals heftige Schmerzen in dem Metatarso-Phalangealgelenk des linken Fusses. Er giebt an, dass an demselben knotige äusserst schmerzhaft verdickungen bestanden hätten. Pat. hatte bei seiner Entlassung aus dem Urban die vollständige Gebrauchsfähigkeit seiner Glieder wiedererlangt. Er hat seitdem angeblich ununterbrochen in guter Gesundheit gelebt, nur dass die Anschwellungen der Gelenke mit ziemlicher Regelmässigkeit wiederkehrten. Am 10. September 1894, als Pat. eben mit Malen beschäftigt war, entfiel ihm plötzlich der Pinsel. Es stellte sich Kältegefühl und Taubheit in der rechten Hand ein. Am andern Morgen hing die rechte Hand schlaff in Beugestellung herunter und konnte nicht mehr gestreckt werden. Am 12. September suchte er auf Rath eines Arztes die Charité auf. Im Alkoholgenuss will er nie unmässig gewesen sein. Er giebt zu, täglich 4—5 Glas Bier und für 5 Pf. Schnaps getrunken zu haben.

Status praesens: Pat. ist ein mittelgrosser Mann von gutem Knochenbau, starker Musculatur und starkem Fettpolster. Gesicht etwas geröthet. Lippen leicht geröthet, trocken, Blick lebhaft und intelligent. Haut blass und trocken, keine Exantheme, Oedeme und Narben, Temperatur gleichmässig vertheilt. Deformitäten der Gelenke sind nirgends wahrzunehmen. Am Ober- wie am Unterkiefer zeigt das Zahnfleisch einen deutlichen Bleisaum. Puls nicht beschleunigt, Arterie gradlinig, mässig sklerosirt, von abnorm starker Spannung und guter Füllung, Respiration nicht beschleunigt, costo-abdominal. Thorax kräftig gebaut, Athembewegungen beiderseits gleichmässig und ergiebig. Percussion ergiebt überall guten, lauten

Schall; vesiculäres Athmen. Leber- und Lungengrenze normal. Zunge feucht, etwas belegt. Appetit gut. Stuhlgang regelmässig (1 mal pro die). Palpation des Abdomens ergiebt nichts Abnormes. Herzspitzenstoss liegt in der Mammillarlinie. Herzdämpfung beginnt rechts 1 Finger breit vom linken Sternalrand, reicht bis zur Mammillarlinie, obere Grenze 3. Rippe, untere Grenze 5. Rippe. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch. Der diastolische Ton ist klappend. Der Urin wird willkürlich und schmerzlos entleert, ist klar und wird reichlich gelassen (2—3 L. tägl.), von saurer Reaction, enthält 0,5—1 p.M. Eiweiss. — Sensorium frei, selten Kopfschmerzen, Schlafgut. Die Glieder werden in der Ruhelage normal gehalten, nur die rechte Hand kann nicht gerade gestreckt werden und ist meist in Beugestellung. Pat. kann sie abduciren. Die Finger können nicht geschlossen und gespreizt, der Daumen nicht eingeschlagen werden. Rechts ist der Händedruck sehr schwach. Die Bewegungen der Beine und Füsse sind frei. Mit der rechten Hand kann Pat. Gegenstände ergreifen, jedoch nicht festhalten. Sonst sind von Seiten des Nervensystems keine Abnormitäten vorhanden.

In der Zeit vom 13. September bis zum 20. trat unter elektrischer Behandlung eine geringe Besserung der Lähmungserscheinungen der rechten Hand ein. Das Allgemeinbefinden war während der Zeit ein gutes.

Am 20. klagte Patient über Schmerzen im rechten Metatarso-Phalangealgelenk. Dasselbe ist leicht geröthet und geschwollen, bei Druck schmerzhaft. Es wird eine Watteeinwicklung der rechten grossen Zehe verordnet, unter deren Einfluss die Entzündungserscheinungen am nächsten Tage zurückgingen.

In der Nacht vom 21. zum 22. traten grosse Schmerzen im linken Metatarso-Phalangealgelenk auf. Dasselbe zeigt sich mässig geschwollen und geröthet. Dieser Zustand dauerte fort bis zum 25. Von da ab lassen Röthung, Schwellung und Schmerz des Gelenkes nach. Pat. war dauernd fieberfrei. Im Laufe des Octobers blieb das Befinden unverändert. Die Lähmungserscheinungen der Hand besserten sich.

In der Nacht vom 1. zum 2. November erfolgte von Neuem heftige Röthung und Schwellung des linken I. Metatarso-Phalangealgelenks. Während der Nacht bestehen die heftigsten Schmerzen. Das Gelenk ist auf Druck ausserordentlich schmerzhaft. Der Anfall dauerte bis zum 8. unter allmäliger Abnahme des Schmerzes und der Entzündungserscheinungen. Am 10. konnte der Patient das Bett verlassen. Beim Gehen verspürte er noch einen stechenden Schmerz im Gelenk. Bereits am 14. wiederholte sich der Anfall in demselben Gelenk, der diesmal drei Tage dauert. Es zeigten sich wieder dieselben charakteristischen Symptome eines acuten Gichtanfalles. Am 30. October wurde Patient auf seinen Wunsch entlassen.

Am 31. Mai 1895 liess sich derselbe Patient in der Charité wieder aufnehmen. Er hatte in der Zwischenzeit einmal einen Gichtanfall bekommen und hatte andauernd unter dumpfen Kopfschmerzen gelitten. Vor vier Wochen stellte sich Stuhlverstopfung ein. Seit fünf Tagen litt er an Beklemmungsgefühl, kurzer Luft und Appetitlosigkeit. Es besteht geringe Arteriosclerose, Puls hart und von kräftiger Spannung, 100—110 in der Minute. Die Herzdämpfung reichte jetzt nach oben bis zum III. Intercostalraum, rechts bis zur Mitte des Sternum, links 1 Querfinger breit über die Mammillarlinie hinaus. Spitzenstoss sehr kräftig. Herztöne rein, der 2. Aortenton accentuirt. Der Urin hellgelb, täglich 2—3 L., klar, ohne Sediment, Eiweissgehalt wechselt von 0,5 bis 2 p. M. Gichtische Symptome bestehen zur Zeit nicht. Die mässigen Beschwerden der Dyspnoe bessern sich unter Bettruhe sehr schnell.

Fall II. (persönliche Beobachtung). Alexander Roeseler, Maler, 37 Jahre.

Anamnese: Die Eltern leben, sind gesund. Pat. überstand als Kind Typhus. Er hat von seinem 15. Lebensjahre an fast ununterbrochen mit Bleifarben zu thun gehabt. Mit 25 Jahren erkrankte er an Lungenentzündung. Bald nachher bekam

er einen Anfall von Bleikolik, der sich im nächsten Sommer wiederholte. Vom 30. Lebensjahre ab bekam er in gewissen Zeitabschnitten plötzlich auftretende Schmerzen und Anschwellungen an der grossen Zehe. Derartige Anfälle dauerten 3 bis 4 Wochen und wiederholten sich Jahr für Jahr. Mehrmals traten im Anschluss an die Anschwellung des Zehengelenkes heftige Schmerzen und Schwellungen des Knie- und Hüftgelenkes ein. Vor zwei Jahren überstand er noch einmal Pneumonie und im Januar desselben Jahres eine Bleikolik. Patient lässt sich in die Charité aufnehmen, weil er seit 5 Wochen an Athemnoth, Mattigkeit in den Beinen und Schlaflosigkeit leidet, wozu vor 14 Tagen Anschwellungen in den Beinen und vor 8 Tagen Schmerzen in den Augen und Abnahme des Sehvermögens hinzutraten. Patient hat täglich zwei Flaschen Bier und für 15 Pfennig Schnaps, seit dem letzten Jahr eine Flasche Bier und für 5 Pfennig Schnaps pro die getrunken.

Status praesens: Patient ist von grosser Statur, mässig starkem Knochenbau, kräftiger Musculatur und geringem Fettpolster. Er liegt andauernd zu Bett und nimmt dabei die active Rückenlage ein, häufig mit etwas erhöhtem Oberkörper. Gesicht mager, blass gelblich, Lippen und Conjunctivae blass, Augenlider geschwollen, Gesichtsausdruck leidend. Am Zahnfleisch deutlicher Bleisaum. Haut auffallend blass, Unterschenkel sind mässig, Fussrücken beiderseits ziemlich stark geschwollen. Es bestehen Dyspnoe, Oedem, Schwachsichtigkeit. Sensorium zur Zeit frei. Es bestehen aber häufig Kopfschmerzen und Schwindel. Schlaf schlecht. Appetit und Durst leidlich. Oefter besteht Erbrechen, bei dem jedesmal etwa ein viertel Liter dünnbreiiger Massen entleert wird. Stuhlgang angehalten. Leber- und Milzveränderungen sind nicht zu constatiren. Das Abdomen ist überall weich, an den Rippenbogen und in der Herzgrube druckempfindlich. — Athmung unregelmässig und von etwas erhöhter Frequenz (28). Der Husten, besonders des Morgens heftig, fördert ein innig mit hellrothem Blut gemischtes, theils schleimiges, theils eitriges Sputum zu Tage. Die Percussion ergiebt überall normalen Lungenschall. Ueber der ganzen Lunge hört man bronchitische Geräusche, über den hinteren unteren Lungenpartien auch vereinzelte feuchte Rasselgeräusche. — Der Spitzenstoss ist verstärkt, sichtbar und fühlbar in der Mammillarlinie. Herzdämpfung reicht vom linken Sternalrand bis zur Mammillarlinie. Töne rein, der 2. Aortenton accentuirt. Puls mässig frequent, regelmässig, schnellend und von ziemlich starker Spannung. Radialarterie geschlängelt und sclerosirt. Urin 3—4 Liter pro die, hell, klar. Selbst beim Centrifugiren kein Sediment zu erhalten. Die Eiweissmengen sind wechselnd und betragen 1—5 pro mille.

Am 27. März traten im rechten I. Metatarso-Phalangealgelenk Schmerzen auf, die sich bei Bewegungen steigerten. Das Gelenk ist stark geröthet und geschwollen. Bei dem starken Husten in der Nacht entleerte sich ein innig mit Blut gemischtes zäh-schleimiges Sputum.

28. März. Die Nacht verlief leidlich. Die Schmerzen in der rechten grossen Zehe bestehen noch. Die Schwellung ist beträchtlich. Beträchtliche Dyspnoe.

29. März. Schlaf schlecht. Die Schmerzen in der rechten grossen Zehe sowie die Schwellung haben nachgelassen. Im Urin 1 pCt. Albumen. Bei der ophthalmoskopischen Untersuchung wurde die Diagnose „Retinitis albuminurica“ gestellt. — Am 30. März sind die Schmerzen und die Schwellung in der rechten grossen Zehe ziemlich geschwunden.

Am 1. April wurden sie wieder etwas heftiger und dauerten bis zum 10., bald von stärkerer, bald von geringerer Intensität. Während der ganzen Zeit bestand kein Fieber, dagegen Stuhlverhaltung und Kopfschmerz, Uebelkeit, Erbrechen.

Am 20. April traten Schmerzen in beiden Sprunggelenken auf, zu denen am 23. Schmerzen in den Kniegelenken hinzukamen, die sich am 26. zu grosser Heftigkeit steigerten und bis zum 27. dauerten. — Seit dieser Zeit hatte Pat. keinen Gicht-

anfall mehr. Dagegen steigerten sich die Oedeme in ausserordentlicher Weise, sodass zur Scarification derselben geschritten werden musste. Erbrechen trat fast täglich auf, die Kopfschmerzen waren sehr heftig, es kam schliesslich zu Krampfanfällen und zu Coma, worin am 25. August der Exitus letalis eintrat.

Die Section bestätigte die Annahme, dass es sich bei den am 27. März und 20. April auftretenden Schmerzen in dem rechten grossen Zehengelenk und in den Sprung- und Kniegelenken um einen Gichtanfall handelte. Ich lasse den Sectionsbericht hier folgen: In der Bauchhöhle mehrere Liter gelblicher wässriger Flüssigkeit. Im Herzbeutel grosse Mengen wässriger Flüssigkeit. Das Herz ist bedeutend grösser als die Faust. Beide Ventrikel sind dilatirt und hypertrophisch, die Herzklappen sind zart, die Herzmusculatur ist sehr derb und graubraun. Die Kranzgefässe sind starrwandig, etwas verdickt. Beide Lungen sind im Zustande rother Induration und etwas ödematös. Die linke Lunge ist im Gebiet des Unterlappens fest mit dem Thorax verwachsen. Die linke Niere ist klein, derb, granulirt, gelblich grau, an einzelnen Stellen röthlich. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde schmal. Die Markkegel sind grauweiss und zeigen einzelne weisse Streifen (Harnsäure-Infarct). In der rechten Niere ist der Befund derselbe. Beide Hoden zeigen mehrere fibröse Herde. — In beiden Grosszehengelenken und ebenso in den Gelenken zwischen Fusswurzelknochen und Metatarsus I finden sich harnsaure Ablagerungen.

Ich glaube, dass diese beiden Fälle wohl geeignet sind, die Ansicht der englischen und französischen Autoren in Betreff der Bleigicht zu bestätigen. Dass es sich in beiden Fällen um Patienten handelte, deren Körper mit Blei imprägnirt waren, dafür sprechen die Ergebnisse der Anamnese sowie die zur Zeit der Aufnahme nachweisbaren Symptome einer Bleivergiftung. Dass es sich in beiden Fällen um echte Gichtanfälle handelte, dafür bürgt in Fall II. die Obduction, in Fall I. lassen die charakteristischen Symptome kaum einen Zweifel daran aufkommen. In beiden Fällen waren erbliche Belastung sowie Abusus spirituosorum mit guter Sicherheit auszuschliessen. Auch andere Momente, die das Auftreten der Gicht erklären konnten, waren nicht vorhanden. Es blieb also nichts übrig, als die gichtischen Erscheinungen auf die chronische Bleiintoxication zurückzuführen. Und in diesem Sinne wurde denn auch in beiden Fällen die Diagnose „Bleigicht“ gestellt, — ich sehe natürlich von den sonstigen Affectionen hier ab.

Im Anschluss hieran möchte ich noch zwei geradezu klassische Beispiele von Bleigicht mittheilen; die eine Krankengeschichte wurde 1863 von Charcot, die andere 1876 von Halma Grand mitgetheilt.

Fall III. (Halma Grand). Etude sur deux cas de goutte saturnine, 1876. B., 37 Jahr alt, Maler.

Anamnese: Die Eltern waren nie gichtisch. Weder der Vater, noch die Mutter, noch der Grossvater, welche alle drei einem Schlaganfall erlagen, haben je irgend ein Zeichen dargeboten, das der Gicht auch nur ähnlich wäre. Seine beiden Brüder sind vollkommen gesund. Seit seinem 14. Lebensjahre war er mit Blei beschäftigt und konnte diese Beschäftigung bis vor drei Jahren fortsetzen. Bleikolik hat er nie gehabt; aber er zeigt andere Bleisymptome: er hat einen stark ausgeprägten Bleisaum, hatte früher und auch jetzt arthralgische Schmerzen. Mehrere Male hatte er Encepha-

lopathia saturnina zu überstehen. Als Knabe hatte er oft über Schwindelanfälle zu klagen. Zwischen dem 20. und 24. Jahr merkte er, dass seine Sehschärfe abnahm.

Patient versichert, niemals im Alkohol excedirt zu haben. Er hatte stets zu leben, doch nie im Uebermaass; als man ihn fragte, ob er Bier getrunken hätte, äusserte er eine heftige Abneigung gegen dies Getränk.

Anfang 1866 hatte Patient typhöses Fieber und Variola, die ihn zwei Monate ans Bett fesselten. Im 28. Lebensjahre trat der erste Gichtanfall auf, also nachdem er 14 Jahr hindurch täglich mit dem Blei in Berührung gekommen war. Als er sich im September 1866 eines Abends zu Bett legte, fühlte er plötzlich einen sehr heftigen Schmerz im Tibio-Tarsalgelenk, den er vergleicht mit einem „Flintenschuss“. Der Schmerz war so heftig, dass der Patient weinen musste, und währte mehrere Tage an. Nach acht Tagen konnte der Kranke seine Arbeit wieder aufnehmen.

Im December desselben Jahres, an einem Sonntag Abend, trat ein heftiger Schmerz im linken Ellbogen auf, der dem vor drei Monaten glich. Zu gleicher Zeit war sein Ellbogengelenk geschwollen und die Haut dieser Gegend geröthet. Bewegungen waren unmöglich. Bei diesem zweiten Anfall dauerten der Schmerz, die Schwellung und Röthung viel länger als beim ersten; erst nach 14 Tagen konnte die Arbeit wieder aufgenommen werden. Das Ellbogengelenk war vollständig wieder hergestellt.

Mitte April 1867 veranlassten neue Gelenkschmerzen in beiden Tibio-Tarsalgelenken den Patienten, sich auf's Neue im Krankenhaus aufnehmen zu lassen. Unmittelbar daran schloss sich ein Anfall in den grossen Zehen, den Finger-, den Knie-, den Hand-, den Ellenbogen-, den Schulter- und den Cervicalwirbelgelenken. Einige dyspeptische Beschwerden leiteten diesen drei Monate lang dauernden Anfall ein.

Im September desselben Jahres trat Patient von Neuem ins Hospital ein; diesmal wurden die Fingergelenke von einem Gichtanfälle heimgesucht. Es folgten unmittelbar darauf die Hand-, die Ellbogen- und Schultergelenke, dann die Hüften, die Kniee, die Fussknöchel und die Grosszehenballen. Der Anfall war begleitet von Entzündungserscheinungen. Wann Patient damals das Hospital verlassen hat, weiss er nicht genau anzugeben. Er weiss nur, dass er länger als bis zum 1. Januar 1868 dort war und dass sich während dieses Aufenthaltes Gichtknoten am äusseren Ohr bildeten. Von diesem Zeitpunkt ab bis zum Jahre 1870 kehrten jeden Sommer und Winter analoge Anfälle wieder und währten jedesmal zwei bis drei Monat. Während des Sommers waren die Anfälle am heftigsten. In den Kniegelenken traten während dieser Zeit neue Tophi auf. Während des Krieges 1870 ging Patient nach Italien und erlitt während des Winters einen neuen Anfall. Von hier ab hatte er jährlich zwei Anfälle und wurde dieserhalb in den verschiedensten Hospitälern behandelt.

Am 22. Juli 1875 trat er in das „Hôpital temporaire de la rue de Sèvres“ ein und blieb daselbst drei Monat. Er hatte wieder einen Anfall, ähnlich den vorhergehenden zu überstehen. Ein neuer Tophus bildete sich während dieser Zeit an der 5. rechten Zehe. Am 7. October 1875 verliess er das Hospital, um am 29. November desselben Jahres zurückzukehren.

Status praesens: Die Haut zeigt eine gelbliche Färbung, der Kranke ist ausgeprägt kachektisch. Er ist mager, seine Haare fangen an grau zu werden. Er versichert, niemals syphilitisch inficirt gewesen zu sein. Bleisaum sehr ausgeprägt. Die Extremitäten der Vorderarme sind beträchtlich atrophirt, und diese Atrophie besteht schon seit zehn Jahren.

Obere Extremitäten: Die Fingergelenke sind ankylosirt und die Finger gegen einander unbeweglich. Die Haut darüber ist bleich, zart, glatt und scheint mit dem darunter liegenden Gewebe fest verbunden zu sein. Die Finger sind konisch, an der Basis verbreitert, nach dem Ende hin spitzer. Im Niveau der einzelnen Phalangealgelenke bemerkt man eine Anschwellung. Nur die Metacarpo-Phalangealgelenke haben

eine relative Beweglichkeit bewahrt. Die Beweglichkeit in den Handgelenken ist normal; in beiden Ellenbogengelenken ist jedoch die vollständige Extension nicht möglich. Nur die Hälfte der ganzen Beugeweite ist zu erreichen („la demi-flexion est la limite qu'elle ne peut dépasser“). Supination und Pronation sind vollständig möglich. Die Schultergelenke zeigen keine Besonderheiten.

Untere Extremitäten: Die Fuss- und Zehengelenke sind beweglich, mit Ausnahme der zweiten, dritten und vierten Zehe des rechten Fusses. Diese letzteren sind ankylosirt. An der äusseren Seite der zweiten linken Zehe findet sich ein abscedirter Tophus. Die zu Tage tretende kreidige Masse wurde als Natronurat identificirt. An der fünften Zehe derselben Seite bemerkt man einen zweiten Tophus, der von einer Entzündungszone umgeben ist. Die Tibio-Tarsalgelenke zeigen eine leichte Schwellung. Trotzdem sie ihre Bewegung vollständig bewahrt haben, kann Patient sich doch nur unter grosser Anstrengung und mit heftigen Schmerzen bewegen. Die Beweglichkeit der Kniee ist normal, abgesehen von einer leichten Steifigkeit. Auf beiden Seiten der Kniescheibe bemerkt man kleine in der Synovialis rotirende Körper, und zwar zwei bis drei an jedem Gelenk. Die Körperchen sind ohne Zweifel Tophi.

Ausser den Tophi an den grossen Zehen und der Synovialis der Kniegelenke, bemerkt man noch eine grosse Anzahl derselben an den Ohren: mehrere am Helix und Anthelix des rechten Ohres und in der Furche, die sie trennt; zwei am Helix des linken Ohres.

Patient hat sehr heftige Schmerzen in der Gegend der Sterno-Claviculargelenke, die nach den Sterno-Cleido-Mastoidei ausstrahlen. Ausserdem will er oft ein Oppressionsgefühl gehabt haben, das zuweilen so furchtbar war, dass Patient ganze Nächte ausserhalb des Bettes in sitzender Stellung zubrachte. Vor drei Jahre musste er jede Arbeit wegen der Anfälle aufgeben, und vor allen Dingen auch deshalb, weil er während der anfallsfreien Zeiten volles Wohlbefinden nie mehr erlangte.

Bei seinem dritten Gichtanfall verfiel er in einen comatösen Zustand. Zwei oder drei Mal wiederholte sich dies Bild in der Folgezeit.

Die Abdominalorgane und Brusteingeweide ergaben trotz genauer Untersuchung nichts Abnormes. Ueber dem Herzen hört man ein leichtes anämisches Geräusch. Die Lungen bieten die Zeichen einer leichten Bronchitis dar. Trotzdem Patient 1876 einen Blutsturz hatte, finden sich nicht die geringsten Spuren einer Tuberculose. Der Auswurf blieb während einiger Zeit sanguinolent. Schon 1875 hatte er eine Hämoptyse gehabt und vordem oftmals heftiges Nasenbluten. Patient ist seit langer Zeit appetitlos und leidet fortwährend an dyspeptischen Beschwerden. Die Leber überschreitet etwas den Rand der falschen Rippen. Der Urin wurde verschiedene Male sorgfältig untersucht: es fand sich weder Zucker, noch Eiweiss, noch Harnsäure.

Die Untersuchung von Vesicatorflüssigkeit auf Harnsäure fiel negativ aus.

Fall IV. (Charcot, Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie. 1863). S. G., 56 Jahre alt.

Anamnese: Im Winter übte er den Beruf eines Ofensetzers, im Sommer den eines Malers aus. Weder seine Eltern, noch seine Grosseltern waren je mit gichtischen Affectionen behaftet. Auch rheumatische Krankheiten kamen in seiner Familie nicht vor. Bis zu seinem 14. Lebensjahre war er nie krank. Er hat fünf gesunde Kinder. Seine Lage war immer eine sehr ärmliche. Niemals will er excedirt haben, weder im Trinken noch im Essen. Er erkrankte zum ersten Male in seinem 24. Lebensjahre an einem putriden Fieber („fièvre putride“), in Folge dessen ihm sein Haar ausfiel. Zwischen dem 24. und 28. Lebensjahre hatte er mehrere leichte Bleikolikanfalle, einen besonders heftigen im 28. Jahre. In der Folgezeit wiederholten sich diese Anfälle.

Die Gicht manifestirte sich zum ersten Male in seinem 32. Lebensjahre. Er empfand plötzlich einen heftigen Schmerz in der linken grossen Zehe, der von Anschwellung und Röthung begleitet war. Mässiges Fieber. Patient versichert, dass dem ersten Anfall keine Verdauungsstörungen vorangingen. Störungen in der Function der Harnorgane hat er nie gehabt. Auch Harngries und Nierensteine hatte er nie.

Der zweite Anfall fand ein Jahr später statt, und zwar im linken Fussknöchel. Er dauerte etwa einen Monat. Beim dritten Anfall war das linke Knie ergriffen. Seit dieser Zeit hatte er jährlich Anfälle, gewöhnlich im Herbst. Bei jedem neuen Anfall wurden ausser den alten Gelenken andere neue ergriffen. In den letzten Jahren wurden diese Anfälle länger, die Appetitlosigkeit und das Fieber während der Anfälle stärker. Seit zwei Jahren etwa folgt ein Anfall dem andern; seit derselben Zeit macht sich in gewissen Gelenken eine Steifigkeit oder selbst eine vollständige Unbeweglichkeit geltend, so dass der Patient nicht nur arbeitsunfähig geworden ist, sondern beim Gehen auch der Unterstützung von Krücken bedarf.

In dem gegenwärtigen Anfall sind fast alle Extremitätengelenke in gleicher Weise schmerzhaft und geschwollen.

Im vorigen Winter verlor Patient plötzlich das Bewusstsein. Als er wieder zu sich kam, bemerkte er eine Steifheit und Schwäche des rechten Arms und des rechten Beins. Diese Symptome bestehen noch heute, aber in geringerem Grade: die Extremitäten der rechten Seite sind augenscheinlich schwächer als die der entgegengesetzten Seite. Es besteht Kriebelgefühl in den letzten Fingern der rechten Hand, sowie in den letzten Zehen und dem äusseren Rand des rechten Fusses.

Vor drei Jahren bemerkte Patient einen Knoten am Ohr; derselbe ist noch heute vorhanden und erweist sich als ein Tophus.

Status praesens (14. October): Patient ist sehr gut genährt, obgleich er seit zwei Jahren verloren hat. Er scheint sehr intelligent zu sein und drückt sich geläufig aus.

Die meisten grossen Gelenke sind bei seinem Eintritt ins Hospital geröthet, schmerzhaft und geschwollen, besonders diejenigen der Kniee und der Hände, sowie die Handgelenke selbst. Seine Stellung im Bett, die Art der Deformation, welche die oberen Extremitäten darbieten, lassen zunächst an einen chronischen Gelenkrheumatismus denken. Eine nähere Untersuchung ergiebt jedoch die Anwesenheit von Tophi an beiden Ohrmuscheln; ebenso findet sich ein Tophus in der Nachbarschaft des einen Handgelenks. Man verschreibt ihm Chininum sulfuricum und Calomel und nach Ablauf von 4—5 Tagen waren die Schwellung, Röthung und das ziemlich hohe Fieber verschwunden.

24. October. Untere Extremitäten: Die Zehen, welche so oft der Sitz der gichtischen Entzündung sind, sind sozusagen verlöthet, ankylosirt in ihren Gelenkverbindungen mit den Metatarsalknochen. Die grossen Zehen zeigen nicht jene Tendenz zur seitlichen Abweichung, welche man so oft beim chronischen progressiven Gelenkrheumatismus beobachtet. Die Füsse bieten übrigens nicht die geringste Deformität noch Verdickung dar; nur die Haut fühlt sich daselbst sclerotisch an und scheint, besonders im Bereiche der grossen Zehe, mit den darunter liegenden Geweben fest verbunden zu sein. Die Tibio-Tarsalgelenke sind wenig beweglich, nicht geschwollen. Die Kniee sind sehr leicht geschwollen, jedoch nicht deformirt. Die Kniescheibe zeigt keine Abweichung. In der Synovialkapsel findet sich kein Erguss. Es besteht nur eine leichte Steifigkeit in diesen Gelenken, und die Extension ist nicht vollständig möglich. Wenn der Kranke sie bewegt, fühlt man mit der Hand eine Art von Crepitation, als ob kleine Körner im Gelenk wären. Die Hüften scheinen vollständig frei zu sein.

Obere Extremitäten: Die Handgelenke sind ankylosirt, Bewegungen darin unmöglich, ausserdem sind sie geschwollen und deformirt. Die sie bedeckende Haut ist sclerotisirt, bleich und erscheint wie polirt; sie hängt fest mit den darunter liegenden Geweben zusammen. Die Hände sind in Folge der Ankylose in den Handgelenken in der Richtung der Vorderarme ausgestreckt, ohne Beugung, ohne Hyperextension, ohne seitliche Abweichung. Sie bieten beide dieselben Deformationen dar; die Finger sind im Allgemeinen an ihrer Basis verbreitert und spitzen sich nach dem Ende hin zu. Die Endphalangen sind buchstäblich mit den Mittelphalangen und diese mit den Grundphalangen verlöthet, ohne dass eine seitliche Abweichung, eine Subluxation oder eine Schwellung der Gelenke vorhanden wäre. Nur die Metacarpophalangealgelenke haben eine gewisse Beweglichkeit bewahrt. Zwischen den verschiedenen Fingergelenken beobachtet man hier und da Auftreibungen, im Allgemeinen ausgeprägter an der Volarfläche der Finger. An der Volarfläche der zweiten Phalanx des rechten Zeigefingers sieht man eine jener Auftreibungen, die am Grunde hart, auf dem Gipfel fluctuirend ist und den ganzen Raum zwischen den beiden Gelenken einnimmt. Auf dem Gipfel dieser Anschwellung lässt die dünne Haut eine weisse kreidige Masse durchscheinen. Es wird an dieser Stelle eine Incision gemacht und es entleert sich aus der Wunde zuerst eine halbflüssige Substanz von weisser matter Farbe, dann eine ebenso gefärbte Substanz von käsiger Masse. Die entleerte Masse wurde mikroskopisch untersucht (s. u.). Die Ellenbogengelenke sind beweglich und nicht geschwollen. Hinter dem Olecranon findet sich auf jeder Seite eine Anschwellung, welche den Eindruck eines hydropischen Ergusses macht. Die Schultergelenke und die Halswirbelsäule sind steif, aber bieten keine Deformitäten dar. Patient hat darin oft Schmerzen zur Zeit der Anfälle. Ebenso hat er während der Anfälle oft Schmerzen in den Gelenkverbindungen zwischen Rippenknorpel und Sternum gehabt, sowie an der Stelle, die der Verbindung des Nasenknorpels mit dem Nasenrücken entspricht. Aber hier findet sich nirgends eine Spur von Gichtconcretionen. Die Abdominal- und Brustorgane bieten keine Abnormitäten dar. An beiden Ohrmuscheln finden sich zahlreiche Tophi. Auch von diesen wurde einer mikroskopisch untersucht. Ausserdem finden sich zwei Cysten an der linken Ohrmuschel, wahrscheinlich frühere Tophi, die sich spontan entleert hatten.

Die mikroskopische Untersuchung der Gichtknoten ergab, dass die in den Tophi enthaltenen Massen aus harnsaurem Natron bestanden.

In der von Garrod angegebenen Weise wurde eine Untersuchung von Vesicatorserum gemacht, die die Anwesenheit von Harnsäure ergab¹⁾.

Der Umstand, dass in unseren beiden Fällen ausser dem Saturnismus kein ätiologisches Moment für die Erklärung der Gicht gefunden werden konnte, führt mich auf die wichtige Frage: „Ist das Blei allein, ohne Mitwirkung anderer unterstützender Momente, im Stande Gicht zu erzeugen?“ Die Ansichten hierüber sind sehr getheilt, und doch, meine ich, hätte man a priori nur dann ein Recht von „Bleigicht“ zu sprechen, wenn das Blei wirklich allein Gicht zu machen im Stande sei. Denn falls, wie es einige Autoren meinen, Blei nur zusammen mit erblicher Belastung oder zusammen mit Alkoholmissbrauch diese Folgen haben könnte, brauchte man ersteres doch nicht für die Erklärung der Gicht mit heranzuziehen. da sowohl erbliche Belastung wie Abusus spirituosus-

1) Ich habe nur das Wesentliche aus den Originalberichten wiedergegeben.

rum jedes an sich genügen, den gichtischen Symptomencomplex zu erzeugen.

Garrod giebt auf die oben gestellte Frage keine bestimmte Antwort. Er meinte¹⁾, ehe man darüber urtheilen könne, müsste man zuerst manche schwierige Punkte aufklären, z. B. ob in Ländern, wo die Gicht bei den arbeitenden Klassen unbekannt ist, wie in Frankreich und Schottland, Maler und Bleiarbeiter an der Gicht leiden (Charcot u. A. haben diesen Beweis für Frankreich, Lorimer für Schottland erbracht).

Dass die Frauen, welche der Bleiintoxication ausgesetzt sind, so selten an Gicht erkranken, scheint nach Garrod anzudeuten, dass das Blei kaum zur Gicht disponiren kann. Dyce Duckworth sucht diesen Umstand dadurch zu erklären²⁾, dass die Frauen die Beschäftigung mit dem Blei immer nur vorübergehend und so lange annehmen, bis sie etwas Besseres gefunden haben. Er theilt übrigens selbst einen Fall mit, wo eine Frau, die fünf Jahre für ihr Gesicht ein Bleicarbonat enthaltendes Schönheitspulver anwandte, Bleiaffectionen und später Gicht bekam³⁾.

Begbie sprach sich bestimmter aus. In den beiden Fällen, die er mittheilt, war *Abusus spirituosorum* vorhanden und er schliesst daher: „I believe, be found, that the association of lead-impregnation with indulgence in fermented liquors gives a very strong predisposition to gout“⁴⁾.

In ähnlicher Weise äussert sich Dyce Duckworth. Er meint, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle entweder eine erbliche Anlage zu Gicht oder Unmässigkeit im Genuss des Bieres die Wirkung des Bleies unterstütze⁵⁾.

Auch Charcot glaubte zunächst, dass die Bleiintoxication nur mit anderen Momenten zusammen Gicht erzeugen könne. Im Anschluss an den Fall, den er 1863 in der *Gazette hebdomadaire* mittheilte, sagt er darüber: „Tout ce qui est permis de dire, quant à présent, c'est ce qu'il paraît acquis que l'intoxication saturnine peut avec le concours d'autres causes prédisposantes contribuer puissamment à développer la goutte“⁶⁾. Später änderte er seine Ansicht und sagt bestimmt genug: „Eh bien, il existent parmi les saturnins quelques gouteux, chez qui l'empoisonnement par le plomb est la seule cause qu'on puisse invoquer“⁷⁾, und an einer anderen Stelle: „Vous n'ignorez pas que la goutte

1) Natur und Behandlung der Gicht. Deutsch von Eisenmann. S. 170.

2) A treatise on gout. p. 163.

3) Loc. cit. p. 169.

4) Edinb. medic. Journal. August 1862.

5) Loc. cit. p. 161.

6) Gaz. hebd. 1863, und Notes annexées au Traité de la goutte de M. Garrod traduit par M. A. Ollivier.

7) Maladies des vieillards. 1866. p. 123.

tophacée la plus accentuée, en dehors de toute les conditions classiques qui l'engendrent chez les gens aisés, peut survenir chez les saturnins par le fait même de l'intoxication dont ils souffrent¹⁾.

Halma Grand und Vercier schliessen sich dieser Auffassung an, während Goudot meint, es müssten noch andere unbekannte Ursachen hinzukommen und Lemoine eine ähnliche Meinung äussert.

Ich habe schon in dem ersten Theil meiner Arbeit darauf hingewiesen, dass merkwürdigerweise die Berichte verschiedener Bleihüttenärzte negativ über Gicht ausfallen. Man sollte meinen, das wäre ein stricter Beweis dafür, dass Blei an sich nicht im Stande sei Gicht zu machen. Nun aber stehen auf der anderen Seite verschiedene casuistische Mittheilungen, in denen sich, abgesehen von der Bleiintoxication, kein ätiologisches Moment nachweisen liess. So fehlt in den beiden von mir mitgetheilten Krankengeschichten jeder Anhalt, die Gicht anders zu erklären als durch die Bleiintoxication hervorgerufen. Ebenso theilen Bricheteau²⁾, Charcot³⁾, Schrader⁴⁾, Pedell⁵⁾, Dyce Duckworth⁶⁾, Garrod⁷⁾, Wilks⁸⁾ je einen, Halma Grand⁹⁾ und Goudot¹⁰⁾ je zwei Fälle von Bleigicht mit, in denen Alkoholismus und erbliche Belastung mit guter Sicherheit auszuschliessen waren. Wie lässt sich dieser Widerspruch erklären? Auf der einen Seite die übereinstimmenden negativen Berichte mehrerer Bleihüttenärzte — auf der anderen Seite die positiven Mittheilungen zuverlässiger Beobachtungen! Soviel scheint mir jedenfalls sicher zu sein, dass das Blei in der Reihe der ätiologischen Momente dem Alkohol¹¹⁾ vollständig gleichwerthig zur Seite steht, und dass es also ohne Hinzutreten anderer äusserer Ursachen Gicht machen kann. Ob man nun noch eine besondere Constitution oder einen „Gichtstoff“ (wie Klemperer die primäre Ursache der Gichtnecrose vorläufig zu benennen vorschlägt) annehmen muss, auf diese Frage komme ich noch zurück.

Angaben darüber, wie lange das Blei, um die Gicht zum Ausbruch zu bringen, auf den Organismus eingewirkt haben muss, finden sich in der Literatur nicht. Ich habe schon oben erwähnt, dass diese Ein-

1) *Maladies du foie et des reins*. Paris 1877. p. 108.

2) *Gazette des hôpitaux*. 1870. No. 26.

3) *Gaz. hebd. de médecine et de chirurgie*. 1863.

4) *Deutsche med. Wochenschrift*. 1892.

5) *Deutsche med. Wochenschrift*. 1884. 28. Februar.

6) *A treatise on gout*. p. 169.

7) *Natur und Behandlung der Gicht*. S. 171.

8) *Guy's Hospital Reports*. 1869. XV. p. 41.

9) *Deux cas de goutte saturnine*. p. 8 ff.

10) *Etude sur la goutte saturnine*. p. 38 ff.

11) Wenn ich hier wie an anderen Orten schlechtweg von Alkohol spreche, so denke ich natürlich an die gegohrenen Getränke.

wirkung jedenfalls eine längere Zeit bestanden haben müsse und setzte bei der Gelegenheit eine zweijährige Dauer als ungefähre Grenze fest. Die Durchmusterung der vorliegenden Krankengeschichten ergibt jedoch eine viel längere Zeit. In den 20 Fällen, wo die Länge der Beschäftigungszeit mit dem Blei angegeben ist, beläuft sich die Durchschnittszeit auf 20—21 Jahre. In einem Falle währte sie nur fünf Jahre, in einem 48; bei den meisten Patienten hatte das Blei etwa 20 Jahre eingewirkt bis der erste Gichtanfall zum Ausbruch kam.

Ueber die verschiedenen Affectionen, die in Folge der Bleiintoxication schon vor dem ersten Gichtanfall sich gezeigt hatten, ergibt eine vergleichende Zusammenstellung ganz interessante Resultate. Es wird von einigem Werth sein, sie hier mitzutheilen.

Fall	Bleikolik	Blei-arthralgie	Encephalopathie	Paralys. sat.	Apoplexia	Albuminurie	Bemerkg.
1.	—	ja	mehrere Male	ja	—	nein	
2.	1 mal	ja	—	—	—	—	
3.	mehr. Male	—	—	—	ja	?	
4.	5 mal	—	ja	2 mal	ja	ja	
5.	—	—	—	—	—	ja	
6.	ja	—	—	Parese des Vorderarms	—	—	
7.	9 mal	—	—	—	—	—	
8.	13 mal	—	—	—	—	ja	
9.	5 mal	—	—	ja	—	ja	
10.	1 mal	—	—	—	—	—	
11.	—	—	—	—	—	—	deutlicher Bleisaum
12.	viele Male	—	—	—	—	ja	
13.	„ „	—	—	—	—	—	
14.	3 mal	—	—	—	—	ja	
15.	10 mal	—	—	—	—	nein	
16.	oft	—	—	ja	—	ja	
17.	—	—	—	—	—	nein	
18.	oft	—	—	—	—	ja	
19.	—	—	—	—	—	ja	
20.	—	—	—	ja	—	—	
21.	nein	—	—	ja	—	—	
22.	3 mal	—	—	2 mal	—	—	
23.	—	—	—	ja	—	ja	Gubler's Dorsal-tumoren
24.	—	—	—	ja	—	—	
25.	—	—	—	ja	—	—	
26.	—	—	—	ja	—	—	
27.	2 mal	—	—	—	—	ja	
28.	1 mal	—	—	ja	ja	ja	
29.	3 mal	—	—	—	—	ja	

In 18 Fällen war also Bleikolik vorangegangen, in zwei Fällen Bleiarthralgie, in 2 Fällen Encephalopathie, 3 mal Apoplexie, 11 mal war Albuminurie vorhanden, 3 mal war sie mit Sicherheit ausgeschlossen und 13 mal fand sich Paralysis saturnina, 1 mal in Verbindung mit Gubler's Dorsaltumoren.

Pathogenese der Bleigicht.

Garrod, dessen Verdienst es ist, der Anschauung, dass das Blei Gicht mache, Bahn gebrochen zu haben, hat auch zuerst eine Erklärung für diese Wirkung des Bleies gesucht. „Um die Wirkungsweise des Bleies zu ermitteln“, sagt er, „habe ich verschiedene Beobachtungen und Versuche angestellt; ich habe nämlich in mehreren Fällen von Blei-krankheit das Blut und den Harn untersucht, und andererseits habe ich die Wirkungen verfolgt, welche das aus medizinischen Gründen angewendete Blei auf die Sekretion der Harnsäure hat.“¹⁾ Die Resultate, die er dabei erhielt, sind bekannt; er fand fast in allen Fällen (mit Ausnahme von zweien) einen abnormen Gehalt des Blutes an Harnsäure, und eine dementsprechende Verminderung im Urin. Den Grund für diese Verschiebung des Harnsäuregehalts im Blut und Harn sucht er in dem Vermögen des Bleies, die Nieren für Harnsäure weniger durchgängig zu machen: „— es geht ferner daraus hervor, dass durch den Einfluss des Bleies das Vermögen der Nieren, Harnsäure auszuschcheiden, geschwächt wird.“²⁾ Da nun in den Anschauungen Garrod's über die Pathogenese der Gicht eine Impermeabilität der Nieren für Harnsäure im Mittelpunkte steht, so konnte es natürlich für ihn nicht mehr zweifelhaft sein, dass das Blei Gicht mache.

Dieser Garrod'schen Anschauung haben sich die meisten Autoren angeschlossen; so Charcot, Ollivier, Halma Grand, Vercier u. a. Auch Senator und Kobert acceptirten im Ganzen diese Annahme. Senator fasst seine Ansicht in folgenden Worten zusammen: „Bei dem erst in neuerer Zeit anerkannten häufigen Zusammentreffen der chronischen Bleivergiftung mit Gicht wirken wohl verschiedene Umstände mit. Zuerst die so konstante Veränderung des Harns, welcher bekanntlich unter dem Einflusse des Bleies sehr sparsam und konzentriert wird, was eine Anhäufung der Harnsäure im Körper wohl befördern kann, dann die bei jener Intoxication sehr gewöhnlich auch ohne eigentliche Bleikolik vorhandenen Verdauungsstörungen, vielleicht auch eine unmittelbar durch das Blei bewirkte Herabsetzung des Lösungsverhältnisses des Blutes und endlich die nicht selten sich entwickelnde Nephritis, deren

1) Natur und Behandlung der Gicht. S. 171.

2) Ebenda. S. 174.

Eintreten durch gleichzeitigen Missbrauch geistiger Getränke noch begünstigt werden mag.“¹⁾

Alle nahmen also, wie gesagt, ziemlich übereinstimmend eine Retention der Harnsäure und demgemässe Anhäufung derselben im Blute an.

Dass das Blut bei Bleikranken wie bei Gichtikern oft abnormerweise harnsäurehaltig ist, ist ja verschiedene Male nachgewiesen. Garrod selbst hat es stets gefunden bei Bleikranken — mit Ausnahme von zwei Fällen —, und kürzlich hat Klemperer²⁾ die Resultate vier exakter Untersuchungen veröffentlicht, die mit dem Blute von Gichtikern angestellt wurden und mit den Garrod'schen übereinstimmende Ergebnisse lieferten.

Die von Klemperer gefundenen Zahlen sind folgende³⁾:

- 1) bei einem Gesunden 0,
- 2) bei einem Gesunden 0,
- 3) bei einem Gesunden 0,
- 4) in einem Falle von Leukämie 0,0985 g,
- 5) in einem Falle von Pneumonie 0,
- 6) in einem Falle von compensirter Schrumpfniere 0,0685 g,
- 7) in einem Falle von Nephritis im urämischen Stadium 0,1065 g,
- 8) in einem Falle von Gicht im Anfall 0,067 g,
- 9) „ „ „ „ „ „ „ 0,915 g,
- 10) „ „ „ „ „ „ „ 0,088 g,
- 11) in einem Falle von Gichtniere im Anfall 0,044 g.

Während aber Garrod und andere aus dem abnormen Gehalt des Blutes an Harnsäure auf eine Verminderung der Harnsäure ausscheidenden Kraft der Nieren schliessen, hält Klemperer ihn für eine Folge von Ueberproduction der Harnsäure. Er lieferte den Beweis für diese Behauptung, indem er einem Gichtkranken in der Nahrung Thymus darreichte⁴⁾. Die danach im Urin ausgeschiedene Harnsäure war in demselben Verhältniss gesteigert wie beim Gesunden.

Ich möchte ausserdem darauf hinweisen, dass selbst bei der Annahme einer verminderten Harnsäure-Excretion weder bei der Bleiintoxication noch bei der Gicht ohne Weiteres begreiflich wäre, wie es zu einer Anhäufung von Harnsäure im Blut kommen sollte. Weintraud hat kürzlich die Mittheilung gemacht, dass auch durch den Darm Harnsäure ausgeschieden würde. Bestätigt sich diese Mittheilung, so läge hierin eine Möglichkeit, das in Folge der Nierenläsion vorhandene Plus von Harnsäure im Blute vicariirend auszuscheiden.

1) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. Bd. XIII. S. 121.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1895. No. 40.

3) Die Zahlen beziehen sich auf den Harnsäuregehalt in je 1000 cbcm Blut.

4) Der betreffende Versuch ist von Dr. Schmoll ausgeführt; die Arbeit erscheint im nächsten Heft dieser Zeitschrift.

Weiterhin könnte retinirte Harnsäure sehr wohl im Blute zu Harnstoff verbrennen, so gut wie man nach künstlich in die Blutbahn gebrachter Harnsäureeinfuhr eine Vermehrung in der Ausscheidung des Harnstoffs beobachtete.

Schliesslich kommt noch hinzu, dass die Schwankungen in den Harnsäurezahlen des Urins bei Gichtikern und Bleikranken so grosse sind, dass es schon aus diesem Grunde unmöglich erscheint, den Harnsäuregehalt des Blutes auf eine verminderte Ausscheidungskraft der Nieren zurückzuführen, da eben bei denselben Kranken die Harnsäurewerthe im Urin an einzelnen Tagen erheblich grösser sind als an anderen Tagen Urinharnsäure + Blutharnsäure.

Ungleich schwieriger ist die Frage, woher stammt diese im Uebermaass gebildete Harnsäure und welches sind die Ursachen der Hyperproduction? Hält man an dem Satze Claude Bernard's fest, dass alle Krankheiten nur quantitative oder qualitative Veränderungen der normalen physiologischen Vorgänge sind, so ist die Beantwortung dieser Fragen, wie Klemperer dies mit Recht hervorhebt, so lange ziemlich aussichtslos, als wir den Ort und die Art der normalen Harnsäurebildung noch nicht sicher kennen. Die neuerdings oft gegebene Erklärung, es handele sich um „gesteigerten Nucleinzerfall“, ist nichts als eine Umschreibung der bekannten Thatsachen; warum der Nucleinzerfall gesteigert ist und wo er stattfindet, bleibt ganz unerklärt.

Nach v. Noorden's Ansicht entsteht die Harnsäure in den Gichtconcretionen am Orte der Affection selbst, und zwar liegt dieser Harnsäurebildung ein fermentativer Process zu Grunde.

Eine ähnliche Vorstellung in Betreff des Entstehungsortes der Harnsäure bei der Gicht hat schon Horbaczewski in seiner bekannten Abhandlung ausgesprochen. Er hält daselbst (S. 43) Anomalien der Ausscheidung mit Zurückhaltung der gebildeten Harnsäure im Körper und wahrscheinlich auch locale Processe, die mit Harnsäurebildung einhergehen, für die Hauptmomente in der Pathogenese der Gicht.

Auch Senator scheint zu glauben, dass ein Theil der Harnsäure im Knorpelgewebe gebildet werde, wenn er sagt: „Dass bei der Gicht die Ablagerung zuerst und mit Vorliebe im Knorpelgewebe, also in nicht eigentliche Blutgefässe führenden Theilen, und in den am weitesten der Peripherie zu gelegenen Gelenken sich vollzieht, ist wohl daraus zu erklären, dass mindestens ein Theil der Harnsäure höchst wahrscheinlich in den Geweben erzeugt und zunächst in die Lymphgefässe abgeführt wird.“ (Bei Ebstein citirt.)

Dieser Erklärung der Gichtconcretionen steht diejenige gegenüber, welche annimmt, dass die Tophi und Harnsäureablagerungen gleichsam den Filterrückstand der durch die betreffenden Gewebe filtrirten Körpersäfte darstellen.

Als Veranlassung für das Ausfallen der Harnsäure wurde bald verminderte Blutalkalescenz, bald ein Mangel des Löslichkeitsvermögens des Blutes für Harnsäure angegeben. Ebstein nahm locale Stauung der harnsäurehaltigen Säfte an, bei der der grosse Gehalt an Harnsäure eine Necrose hervorrufe; die Folge dieser Necrose sei das Ausfallen der Harnsäure.

Dass aber weder ein zu niedriges Löslichkeitsvermögen noch auch Verminderung der Alcalescenz des Blutes die Bedingungen für das Auskrystallisiren der Harnsäure in die Gewebe sind, hat Klemperer kürzlich experimentell nachgewiesen. Er bestimmte den Löslichkeitscoefficienten des Blutes bei Gesunden und bei Gichtkranken und fand bei einem der letzteren, der sich gerade im acuten Stadium der Gicht befand, dass das Lösungsvermögen nicht nur nicht herabgesetzt, sondern sogar grösser war als bei einem Gesunden.

Ebenso konnte Klemperer die vielfach geäusserte Behauptung von der Verminderung der Alcalescenz beim Gichtanfall durch Experimente widerlegen. Er bestimmte bei drei Gichtkranken im acuten Anfall die Alcalescenz des Blutes und fand Zahlen, die zwar etwas unter der Norm lagen, jedoch noch immer viel höher waren als diejenigen, die man in manchen anderen Krankheitszuständen findet, ohne dass es dabei zu Gicht kommt.

Klemperer fusst auf den bekannten Experimenten von Ebstein, welcher gezeigt hat, dass es bei der Gicht zuerst zur Gewebsnecrose und nachher zur Ablagerung von Harnsäure kommt. K. nimmt nun an, es bestehe eine innige „chemische Affinität“ zwischen der Gichtnecrose und der Harnsäure des Blutes. Die Gichtnecrose ist die Folge der Einwirkung bisher unbekannter Stoffe. Ueber das Wesen dieser chemischen Affinität ist nichts gesagt. Es wäre wohl denkbar, dass die nach Ebstein sich bei der Necrose bildende Säure hier eine Rolle spielt (aus dem sauren harnsauren Natron des Blutes wird das schwer lösliche harnsaure Natron).

Die klinische und pathologisch-anatomische Forschung hat sich nun zunächst mit der Frage zu beschäftigen, wodurch sind die Gichtnecrosen bedingt. Klemperer bringt dies Postulat zum Ausdruck mit den Worten: „Das ganze Räthsel der Gicht concentrirt sich in der Frage: Welches sind die Stoffe, welche die entzündlichen und necrotisirenden Vorgänge verursachen? Die Forschung vermag hierauf noch gar keine Antwort zu geben.“ Nur soviel steht nach ihm fest, dass namentlich zwei Gifte: Alkohol und Blei die Wirkung des „Gichtstoffes“ unterstützen können.

Ich möchte einen Schritt weiter gehen und behaupten, dass das Blei solche necrotischen Processe allein verursachen kann. Ich werde unten Belege für meine Behauptung herbeibringen.

Zunächst will ich hier noch die Ansichten einiger anderer Autoren über die Pathogenese der Bleigicht anführen.

Auch Bouchard glaubte, das Blei bewirke eine Anhäufung von Harnsäure im Blut: „Cette uricémie n'est pas absolument spéciale à la goutte, car on peut la retrouver dans l'albuminurie et le saturnisme.“¹⁾ Aber er hatte dafür eine andere Erklärung. Bekanntlich hält er die Gicht für eine Folge mangelhafter Oxydationskraft des Organismus; die eingeführten Eiweisskörper werden nicht vollständig bis zum Harnstoff verbrannt, sondern ein Theil bleibt auf der Stufe der Harnsäure bestehen. Und so ist die Anhäufung von Harnsäure im Blute aufzufassen. Da auch er experimentell eine Verminderung der Harnsäureausscheidung bei Bleivergiftung nachgewiesen zu haben glaubt, so sollte man meinen, er hätte eher derjenigen Ansicht über die Pathogenese der Bleigicht gehuldigt, die das wesentliche Moment in einer mehr oder weniger grossen Impermeabilität der Nieren für Harnsäure sucht. Er selbst ist sich dieses Gegensatzes wohl bewusst und sucht denselben so zu erklären, dass er sagt, das Blei wirkt nicht nur auf die Funktion der Nieren ein, sondern es imprägnirt alle Organe, stört die Ernährung und kann allgemeine Bedingungen hervorrufen, die der Entwicklung einer Gicht günstig sind, ohne dass sich diese nothwendig mit einer bemerkenswerthen Störung der Nierenfunction verbindet.

Dyce Duckworth hält die Bleigicht für eine Folge der Einwirkung des Bleies auf das Centralnervensystem. Von diesem aus entstehen nach seiner Ansicht trophische Störungen in dem gesammten Gefässsystem und den Nieren. „Es ist recht bemerkenswerth“, sagt er, „dass die mit Blei Vergifteten nicht nur an Gicht leiden, sondern rheumatoide Schmerzen und Erscheinungen anderer Gelenkerkrankungen darbieten. Hierin scheint mir eine gute Stütze für die Ansicht von dem nervösen Wesen dieser Krankheiten zu liegen“²⁾. Lancéaux hatte eine ähnliche Ansicht geäussert, indem er meinte, die Gicht sei zweifellos das Ergebniss einer Erkrankung der Ernährungsnerven und Niemand könne die schädliche Einwirkung des Bleies auf die Nerven bezweifeln.

Also im Gegensatz zu den früheren Autoren, welche die Wirkung des Bleies in seinem Einfluss auf die Ausscheidung der Harnsäure suchten, nehmen Dyce Duckworth und Lancéaux trophische, durch die Einwirkung des Bleies auf das Nervensystem hervorgebrachte Störungen an.

Und in der That die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Erforschung der Bleikrankheiten gaben dieser Ansicht eine gewichtige Stütze. Freilich sind ja die Anschauungen darüber, welcher Art die

1) *Maladies par Ralentissement de la nutrition.* p. 266.

2) *A treatise on gout.* p. 161.

Wirkung des Bleies ist, die den einzelnen Symptomen des chron. Saturnismus zu Grunde liegt, noch getheilt. Während man auf der einen Seite glaubt, die Wirkung des Bleies äussere sich vornehmlich an dem musculösen Apparat — hierher gehören Henle¹⁾, Hitzig²⁾, Gusserow³⁾, Rosenheim⁴⁾ u. A. —, hält man auf der anderen Seite die Symptome der Bleivergiftung lediglich für den Ausdruck nervöser Störungen — so Tanquerel des Planches⁵⁾, Heubel⁶⁾ und Erb⁷⁾ — dritte theilen sich in beide Anschauungen, wie Naunyn⁸⁾ und E. Harnack⁹⁾, die grosse Mehrzahl der Autoren scheint sich heute jedoch dem Standpunkt T. des Planches' und Heubel's angeschlossen zu haben.

Es steht jedenfalls ausser allem Zweifel, dass hochgradige trophische Störungen bei dem Saturnismus vorkommen. Gombault¹⁰⁾ hat an den Nerven hochgradige Degeneration, Atrophie, Fettkörnchenbildung und reichliche interstitielle Bindegewebs-Wucherung constatirt. Lancéaux berichtet über ähnliche Befunde. Westphal¹¹⁾ fand bei einer ca. zwei Jahre bestehenden Bleilähmung in dem Radialis neben spärlichen erhalten gebliebenen Nervenfasern zahlreiche Bündel regenerirter Nervenfasern, ein Beweis dafür, dass in früheren Stadien degenerative Processe in den Nerven stattgefunden hatten. Kussmaul und Maier¹²⁾ fanden abgesehen von anderem in einem Falle von chron. Bleivergiftung Verdickung und Verhärtung der Bindegewebssepta in den Ganglien des Sympathicus, besonders in dem Ganglion coeliacum und dem Ganglion cervicale. Remak's Untersuchungen¹³⁾ machen es höchstwahrscheinlich, dass circumscripte Veränderungen in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks der Bleilähmung zu Grunde liegen. Erb¹⁴⁾ sagt in seinem Buche über die Lähmungen:

„Nicht selten beobachtet man von dem Grade der Läsion im Nerven abhängige (sc. Bleilähmung) mehr oder weniger hochgradige Atrophie der Streckmuskeln. In auffallendem Gegensatz dazu steht eine manchmal über dem Handgelenk sich einstellende Schwellung der Strecksehnen und umschriebene haselnussgrosse, längliche,

-
- 1) Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. IV.
 - 2) Studien über Bleivergiftung. Berlin 1868.
 - 3) Virchow's Archiv. Bd. XXI.
 - 4) Ebenda. Bd. XXXIX.
 - 5) Maladies de Plomb. Paris 1839.
 - 6) Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Berlin 1871.
 - 7) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. XII. 1. S. 498.
 - 8) Ebenda. Bd. XV. S. 284.
 - 9) Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. IX.
 - 10) Archiv. de physiol. normale et pathol. H. I. (1873.)
 - 11) Archiv für Psychiatrie. IV. S. 776.
 - 12) Deutsches Archiv für klin. Medicin. IX. S. 285.
 - 13) Zur Pathogenese der Bleilähmungen. Archiv für Psychiatrie. 1875.
 - 14) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. XII. 1. S. 519.

bewegliche, schmerzlose Anschwellungen, welche von Gubler bei Bleilähmung gefunden und seither vielfach bestätigt wurden. Das Ganze wird als Tenosynitis hyperplastica bezeichnet und verdankt seine Entstehung ohne Zweifel zunächst der mechanischen Insultation, welche die über das in starker Flexion befindliche Handgelenk hinweglaufenden Sehnen erfahren. Die Annahme aber, dass auch die Nervenlähmung an sich prädisponirend auf das Zustandekommen dieser Ernährungsstörung wirke, wird dadurch um so wahrscheinlicher, dass man nicht selten gleichzeitig Gelenkschwellungen am Carpus und an den Fingergelenken beobachtet.“

Alle diese Untersuchungen und Befunde beweisen jedenfalls, dass sich degenerative Processe und hochgradige trophische Störungen unter dem Einfluss des Bleies entwickeln können. Und in diesem Sinne möchte ich auch die bei Bleikranken sich entwickelnden Gichtnecrosen für eine Folge der Bleiintoxication halten.

Eines Punktes muss ich noch Erwähnung thun, der vielleicht geeignet ist, meine Auffassung zu stützen. Wir sehen die Gicht bei Bleikranken sich immer erst entwickeln, nachdem das Blei lange Jahre hindurch eingewirkt hat — ich fand als Durchschnittszahl 20 Jahr —, also zu einer Zeit, wo überhaupt Ernährungsstörungen das hervorstechendste Symptom der Bleikrankheit bilden.

Auffallend oft ist ausserdem in den Fällen von Saturnismus, wo es zur Gicht kommt, Paralysis saturnina vorhanden, eine Affection, die sicher mit trophischen Störungen einhergeht. Tanquerel des Planches fand unter seinen Kranken 1217 mal Kolik, 755 mal Arthralgie, 107 mal Paralyse und 72 mal Encephalopathie. In der obigen Tabelle, die die der Gicht vorangegangenen Bleisymptome vergleichend zusammengestellt, finden wir 13 mal Paralyse verzeichnet und 1 mal Gubler's Dorsaltumoren.

Wäre nun das Blei imstande ohne Mitwirkung irgend eines anderen Momentes Necrosen mit harnsauren Ablagerungen zu machen, warum macht es diese Veränderungen nicht immer? Ich halte diesen Einwand für grundlos. Jeder wird zugeben, dass sich unter dem Einfluss des Alkohols eine Lebercirrhose, unter dem Einfluss des Bleies eine Lähmung oder eine Encephalopathie entwickeln kann. Mit demselben Rechte aber könnte man diese wissenschaftlich feststehenden Thatsachen bezweifeln; denn dass diese Affectionen immerhin selten durch jene Schädlichkeiten herbeigeführt werden, weiss Jedermann. Ausserdem gehört eine so lange Beschäftigung mit dem Blei, wie sie zur Erzeugung der Gicht nöthig ist, gewiss zu den Seltenheiten; denn meist giebt der mit Blei Vergiftete unter dem Drucke der verschiedensten Leiden, die er zu bestehen hat, seinen Beruf früher auf, oder es rafft ihn irgend eine Bleiaffection — meist wohl die Nephritis — hinweg, bevor es zur Entwicklung einer Gicht gekommen ist.

Ich möchte also meine Auffassung so präcisiren, dass das Blei bei genügend langer Einwirkung im Stande ist, Necrosen zu erzeugen, die die Harnsäure des Blutes an sich reissen. Wenn

aber zur Entstehung von Gicht eine Hyperproduction von Harnsäure nothwendig ist — wie nach den Darlegungen von Klemperer kaum zu bezweifeln ist — so sind wir vorläufig nicht im Stande die Beziehungen der Bleivergiftung zu dieser Hyperproduction klar zu erkennen.

Klinische Bemerkungen über die Bleigicht.

Mit Recht hebt Vercier hervor: „La goutte saturnine, quoique analogue dans ses grandes lignes à la goutte diathésique, en diffère assez à certains égards pour mériter une description spéciale“¹⁾. In der That bietet das Bild der Bleigicht gegenüber dem der gewöhnlichen Gicht einige Besonderheiten, die nicht unerwähnt bleiben dürfen. Freilich man darf darin nicht zu weit gehen, wie es hier und da geschehen ist; denn wenn man z. B. diejenigen Symptome, die wir bei jeder Bleiintoxication mehr oder weniger ausgesprochen anzutreffen gewöhnt sind, heranzieht, um auf Grund dieser eine scharfe Grenze zwischen der Bleigicht und der gewöhnlichen Gicht zu ziehen, so ist das ohne Zweifel über's Ziel hinausgeschossen. Die Complicationen, die hier durch das Blei, an anderer Stelle durch den Alkohol, an dritter Stelle vielleicht durch einen Zufall in den Verlauf der eigentlichen Gicht hineingreifen, berechtigen doch noch nicht, nun jedesmal von einer besonderen Verlaufsart der letzteren zu sprechen.

Aber die Bleigicht als solche zeigt einige Characteristica, die dem Verlauf derselben einen besonderen Stempel aufdrücken. Und nur von diesen soll hier die Rede sein.

Ein von allen Autoren hervorgehobener Unterschied zwischen der Bleigicht und der gewöhnlichen Gicht ist der, dass jene in einem früheren Alter aufzutreten pflegt als diese. Nach der von Scudamore gegebenen Tabelle trat unter 515 Fällen von Gicht dieselbe 260 mal vor dem 35. Lebensjahr auf. Soweit ich Angaben finde in den mitgetheilten Fällen von Bleigicht über die Zeit, in der der erste Anfall sich einstellte, trat derselbe bei 25 Patienten 18 mal vor dem 35. Lebensjahr auf. Nachstehende Tabelle giebt hierüber Aufschluss.

Der erste Gichtanfall trat auf im 23. Lebensjahr						1 mal
„	„	„	„	„	25.	1 „
„	„	„	„	„	27.	1 „
„	„	„	„	„	28.	3 „
„	„	„	„	„	30.	3 „
„	„	„	„	„	31.	1 „
„	„	„	„	„	32.	3 „
„	„	„	„	„	33.	3 „
„	„	„	„	„	34.	1 „
„	„	„	„	„	35.	1 „
„	„	„	„	„	38.	1 „

1) Vercier, Thèse de la goutte saturnine. Paris 1885.

Der erste Gichtanfall trat auf im	40.	Lebensjahr	1 mal
„ „ „ „ „	43.	„	1 „
„ „ „ „ „	47.	„	2 „
„ „ „ „ „	56.	„	1 „

Das ergiebt also ein Durchschnittsalter von 34 Jahren, während Garrod als mittleres Alter für die Zeit des ersten Anfalles 38 Jahre angiebt. Lorimer fand in 107 Fällen von Bleigicht den ersten Anfall 70 mal vor dem 35. Lebensjahr auftreten.

Sehr gross ist der Unterschied offenbar nicht; jedenfalls hat man aber ein Recht, auf Grund der obigen Zahlen einen solchen aufzustellen. Dass in einzelnen Fällen die Gicht erst in einem relativ hohen Alter auftrat, mag seinen Grund darin haben, dass die betreffenden Kranken erst in einem späteren Alter mit dem Blei in Berührung kamen, so dass die gichtmachende Wirkung dieses Giftes natürlich erst entsprechend später zum Ausdruck kommen konnte.

Der Hauptunterschied zwischen der gewöhnlichen Gicht und der Bleigicht liegt meiner Meinung nach in dem schnelleren Verlauf der letzteren und in ihrer Neigung, sich schnell über viele Gelenke des Körpers auszubreiten. Es ist dieser Unterschied ein so durchgreifender und charakteristischer, dass ich nicht umhin kann, näher auf ihn einzugehen.

Garrod sagt über die Häufigkeit der Anfälle bei gewöhnlicher Gicht: „Zuweilen hat eine Person einen einzigen Gichtanfall in ihrem ganzen Leben zu bestehen, aber das ist selten der Fall, wenn anders das Leben nicht zu kurz ist. In der Regel kehrt der Anfall nach längerer oder kürzerer Zeit wieder, und die Länge dieser Zwischenzeiten hängt ab von des Kranken constitutioneller Anlage, von seiner Lebensweise, von prädisponirenden und excitirenden Ursachen. Zuweilen vergehen zwischen dem ersten und zweiten Anfall einige Jahre, gewöhnlich zwei Jahre, häufig nur ein Jahr; hie und da dauert die freie Zeit nur einige Monate. Gewöhnlich werden die Anfälle häufiger und allgemeiner, wenn die Krankheit die ganze Constitution ergriffen hat. Wenn der Kranke keine starke ererbte Disposition zur Gicht hat und mässig lebt, kann die Krankheit sich in mehreren Anfällen, oder selbst einige Jahre lang, auf die eine oder die andere Fusszehe beschränken . . .“¹⁾.

Bei Durchmusterung der Krankengeschichten über Bleigicht sehen wir, wie oft im Laufe eines Jahres die verschiedensten Gelenke afficirt sind. Ich theile aus einigen die diesbezüglichen Angaben mit:

Fall I. J. S., im Laufe von 4 Jahren 7 Anfälle.

Fall II. J. B., in einem Jahre zwei Gichtanfälle (einmal in beiden Grosszehengelenken, einmal im rechten Fuss- und Grosszehengelenk)²⁾.

1) Natur und Behandlung der Gicht. S. 18.

2) I. und II. ebenda. S. 172 u. 173.

Fall III. 1866 im September Anfall im Tibio-tarsalgelenk, im December desselben Jahres im linken Ellenbogen. Vier Monate später Anfall in beiden Tibio-tarsalgelenken, gleich darauf in beiden Grosszehenballen und in den Finger-, Knie-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Cervicalwirbelgelenken. Fünf Monate später neuer Anfall in den Finger-, den Hand-, den Ellenbogen- und Schultergelenken. Darauf in den Hüftgelenken, den Knieen, den Fussknöchelgelenken und in den Grosszehenballen. Auftreten von Tophi am äusseren Ohr. In den folgenden Jahren 16—17 Anfälle von derselben Ausdehnung. Neue Tophi traten hinzu in den Kniegelenken und in dem 5. rechten Zehengelenk. Am 7. October 1875 verliess der Pat. das Hospital und kehrte am 29. November desselben Jahres mit einem neuen Anfall zurück. Die einzelnen Phalangen sind sämmtlich ankylosirt und deformirt; in mässigem Grade auch die Ellenbogengelenke auf beiden Seiten, ebenso das 2., 3. und 4. rechte Zehengelenk. Tophi finden sich auf der äusseren Seite der zweiten linken Zehe (Abscess!), ebenso an der linken 5. Zehe, an den Tibio-tarsalgelenken, den Kniegelenken, dem Helix und Anthelix des rechten und dem Helix des linken Ohres.

Fall IV. F., 1875 Anfall in der rechten grossen Zehe, 5 Monate später in der linken grossen Zehe. April 1876 in beiden Grosszehenballen. 3 Tage später zweifelhaft in Hüft- und Kniegelenk¹⁾.

Fall V. S. G., erster Anfall im linken Grosszehenballen, ein Jahr später im linken Knöchel, darauf im linken Knie. Dann jährlich nach einander in den verschiedensten Gelenken. In den beiden letzten Jahren folgt ein Anfall dem andern in fast allen Gelenken der Extremitäten. Tophi an beiden Ohren und in der Nähe der Handgelenke. Viele Ankylosen und Deformitäten²⁾.

Fall VI. Ch. Fl., erster Anfall im linken Fussgelenk, ein Jahr später Anfall im linken Ellenbogen-, in den Finger-, in beiden Fuss- und im rechten Kniegelenk. Tophi im linken Ohr und am Mittelfinger.

Fall VII. Fünf Gichtanfälle sind vorangegangen. Der gegenwärtige Anfall begann in der linken grossen Zehe und ergreift dann nacheinander die Knie-, Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenke, sowie die Knöchel-, die Metacarpal- und Phalangealgelenke. Tophus an der Volarfläche des linken Zeigefingers.

Fall VIII. Fr. Pl., zahlreiche Anfälle vorausgegangen. Der gegenwärtige hat begonnen im linken Knie, darauf beide Hand- und Fussgelenke und verschiedene Fingergelenke ergriffen. Tophi an beiden Ohren.

Fall IX. Zahlreiche Gichtanfälle und Tophi.

Fall X. Viele Gichtanfälle; Tophi am Ohr und in der Nähe einiger Gelenke.

Fall XI. Trotzdem Patient erst 30 Jahre alt ist, hat er schon neun oder zehn Gichtanfälle überstanden. Im gegenwärtigen Anfall sind die Knöchel, die Finger- und Handgelenke ergriffen. Deformitäten an einzelnen Gelenken. Tophi am linken Ohr³⁾.

Fall XII. Erster Anfall im Grosszehengelenk, drei neue Anfälle folgten in wenigen Monaten. Sechs Monat nach dem ersten Anfall entwickelte sich ein Tophus im Grosszehengelenk⁴⁾.

Fall XIII. Ch. M., erster Anfall im linken Grosszehengelenk, gleich darauf in der rechten grossen Zehe, einige Monate später in den Metacarpo-Phalangealgelenken der linken Hand, 12 Tage später im rechten Handgelenk⁵⁾.

1) III. und IV. s. Halma Grand, Deux cas de goutte saturnine. p. 11—15.

2) Charcot, Gazette hebdom. 1863.

3) VI.—XI. s. Garrod, Medico-chirurgical transactions. 1854. Vol. XXXVII. p. 185 ff.

4) W. Falkoner, British medical Journal 1861. 2. Nov.

5) Ollivier, Archives générales de médecine. 1862.

Fall XIV. S., erster Anfall im linken Grosszehenballen, acht Tage später im rechten. In den folgenden drei Jahren vier Anfälle. Bei der Autopsie fand man Harnsäuredepots in den Metacarpo-Phalangealgelenken, in beiden Grosszehenballen und im Handgelenk¹⁾.

Fall XV. H. G., erster Anfall im Grosszehenballen, seitdem jährlich Anfälle. Gegenwärtiger Anfall im rechten Fuss- und Grosszehengelenk. Verschiedene Ankylosen und Deformitäten. Tophi am linken Ohr und an der ersten und zweiten Phalanx des linken Mittelfingers²⁾.

Fall XVI. Erster Anfall im Daumengelenk der rechten Hand, im folgenden Jahr im rechten Fuss. Dann jährlich Anfälle, die nach und nach alle grossen Gelenke ergreifen. Tophi an den Händen, Zehen und Ohren³⁾.

Fall XVII. Erster Anfall in der rechten grossen Zehe, wenige Tage später im Tibio-tarsalgelenk derselben Seite. Ein Jahr darauf Anfall in beiden grossen Zehen und in beiden Knieen. Einige Monate später Anfall in beiden grossen Zehen, beiden Knieen und beiden Tibio-Tarsalgelenken. Bald darauf vierter Anfall in denselben Gelenken. Tophus am rechten Ohr⁴⁾.

Fall XVIII. Erster Anfall im linken Grosszehenballen, linken Knie, im Schulter- und Metacarpo-Phalangealgelenk des Daumens derselben Seite⁵⁾.

Fall XIX. Erster Anfall in sämtlichen Fingergelenken; vier Tage später im rechten Grosszehengelenk sowie im linken und rechten Hüftgelenk (?). Etwa drei Wochen später neuer Anfall im Gelenk zwischen Multangulum majus und Metacarpus I⁶⁾.

Fall XX. Erster Gichtanfall im Daumengelenk der rechten Hand; im folgenden Jahr in sämtlichen Zehengelenken des rechten Fusses, dritter Anfall in beiden Händen und Füßen; vierter Anfall in den Knie-, Ellenbogen- und Schultergelenken⁷⁾.

Fall XXI. Erster Anfall im rechten Knie, dann im linken Grosszehenballen und linker Schulter. Drei Monat später Gichtanfall in der Urethra, dann in der linken grossen Zehe, in der linken Schulter und im linken Knie. Gleich darauf im rechten Knie⁸⁾.

Wir sehen aus diesen kurzen Krankenberichten, wie die Anfälle meist schnell auf einander folgen, bald eine grosse Ausdehnung annehmen und in das chronische Stadium der Gicht übergehen. Besonders ausgeprägt zeigt sich diese Verlaufsart in dem einen von Halma Grand mitgetheilten Fall (s. o. Fall III):

Im 28. Lebensjahre (nachdem der Patient sich 14 Jahre ununterbrochen mit Blei beschäftigt hatte) tritt der erste Gichtanfall im Tibio-Tarsalgelenk auf. Drei Monate später folgt ein solcher im linken Ellenbogengelenk, vier Monate darauf in beiden Tibio-Tarsalgelenken, unmittelbar darauf in den Grosszehenballen, daran anschliessend in den Fingern,

1) Lancéaux, Compte rendu de la Société de biologie. 4. Juni 1870.

2) s. Vercier.

3) Von Bucquoi, citirt bei Vercier.

4) Ebenda.

5) Dissertation von Pouey.

6) s. Goudot.

7) Bricheateau, Gazette des hôpitaux. 1870. No. 26.

8) Schrader, Deutsche med. Wochenschrift. 1892.

den Knieen, den Hand-, den Ellenbogen-, den Schulter- und den Cervicalwirbelgelenken. Fünf Monate später ein neuer Anfall in denselben Gelenken und ausserdem noch in den Hüftgelenken und den Fussknöcheln. Also innerhalb eines Jahres vier Anfälle, in denen kaum ein Gelenk des Körpers verschont blieb. Zwei Jahre nach dem ersten Anfall traten Tophi in beiden Ohren auf. In den folgenden beiden Jahren weitere vier Anfälle und Tophusbildung an den Kniegelenken. In den folgenden Jahren analoge Anfälle und Bildung eines Tophus in der rechten kleinen Zehe. Sieben Jahre nach dem ersten Anfall findet sich Atrophie der Streckmuskeln der Vorderarme, Ankylosen in sämtlichen Phalangealgelenken der Hände, hochgradige Deformitäten derselben, Ankylosen verschiedener Zehengelenke und Tophi, deren einer abscedirt war, an den verschiedensten Stellen.

Ich möchte diese Krankengeschichte als ein Paradigma der Bleigicht hinstellen (vgl. ausführliche Krankengeschichte oben). Auffallend ist noch der Umstand, dass in mehreren Fällen nicht der Grosszehenballen der Sitz der ersten Affection war (Fall III, VI, XVI, XIX, XX und XXI), wie es bei der gewöhnlichen Gicht die Regel ist. Garrod sagt darüber: „Im ersten Gichtanfall, zuweilen auch in einigen der ersten Anfälle, ist nur der Ballen der einen grossen Zehe der Sitz dieser Krankheit“, und weiter unten: „Der erste Anfall sucht den Ballen oder das Gelenk der grossen Zehe auf und, wenn nicht Umstände eintreten, welche die Krankheit auf andere Gelenke leiten, so wird sehr selten ein anderer Theil befallen, und selbst wenn ein anderer Theil zuerst befallen wird, so leidet wahrscheinlich der Ballen einer grossen Zehe mit.“¹⁾

Auffallend ist ferner die Localisation der gichtischen Entzündung in einzelnen Fällen. In Fall III wird mit Sicherheit, in Fall IV und XIX, sowie in dem zweiten von mir mitgetheilten Falle mit grösster Wahrscheinlichkeit ein Anfall im Hüftgelenk constatirt; in der von Scudamore gegebenen Tabelle über 516 Fälle findet sich das Hüftgelenk nie erwähnt! Ebenso ist meines Wissens eine gichtische Affection in der Wirbelsäule in der Literatur nie erwähnt. Fall III zeigt eine solche. Viermal (Fall III, XVIII, XX und XXI) wird das eine Schultergelenk als Sitz der Affection angegeben (bei Scudamore in 516 Fällen nur einmal), und in dem von Schrader mitgetheilten Falle fand sich eine Urethritis urica. In Charcot's Fall hatten mit grosser Wahrscheinlichkeit auch gichtische Anfälle stattgefunden in den Schultergelenken, der Halswirbelsäule, den Sterno-Costal-gelenken und an der Verbindungsstelle von Nasenrücken und Nasenwurzel! Auf diese sonderbaren Localisationen in den einzelnen Fällen wurde bisher nie hingewiesen, und doch scheint sie mir ein so hervorstechendes Characteristicum

1) Garrod, p. 11.

der Bleigicht zu sein. Auch Bucquoi scheint das nicht aufgefallen zu sein. Er macht auf das frühe Auftreten des ersten Anfalls, auf die häufige Wiederkehr der Anfälle, auf die schnelle Verbreitung über die verschiedenen Gelenke, auf die Schwere der Affection aufmerksam; er weist hin auf die Häufigkeit der Tophusbildung und der Deformitäten. Jedoch die oft aussergewöhnliche Localisation der gichtischen Entzündung bleibt unerwähnt.¹⁾

Auch die Tendenz zur Tophusbildung scheint bei der Bleigicht sehr ausgeprägt zu sein. Scudamore giebt an, dass er nur bei 45 unter 500 Gichtkranken, also etwa in 10 pCt. Tophi gefunden habe. Garrod fand einen etwas höheren Procentsatz. Unter 37 Gichtkranken fand er bei 17 Tophi, also etwa in 46 pCt. Bei den oben kurz mitgetheilten 21 Fällen fanden sich 13mal Tophi, also in ca. 62 pCt., 1mal (Fall III) in sehr grosser Ausdehnung.

Ich glaube, diese Befunde geben Charcot Recht, wenn er von der Bleigicht sagt: „La goutte, développée dans ce cas, peut apparaître chez des individus encore très jeunes, avec un caractère de sévérité extrême; elle est d'emblée chronique et se présente avec toutes les lésions de la goutte tophacée.“²⁾

Dass die einzelnen Anfälle bei der Bleigicht sich gegenüber denen bei der gewöhnlichen Gicht durch eine besonders lange Dauer auszeichnen, wie Lemoine³⁾ meint, habe ich nicht finden können. Ebenso glaube ich nicht, dass der Fieberverlauf bei den einzelnen Anfällen der Bleigicht besondere Eigenthümlichkeiten darbietet, wie das Lemoine und Halma Grand anzunehmen scheinen. Das Fieber steht vielmehr wie bei den Anfällen der gewöhnlichen Gicht mit der Ausdehnung und Heftigkeit der örtlichen Entzündungen in ziemlich gradem Verhältniss.

Auch in der Art des Auftretens eines acuten Anfalls bei der Bleigicht hat man einige Besonderheiten erblicken wollen. So hebt Goudot das jähe plötzliche Auftreten (*soudaineté et brusquerie*) des Anfalls bei der Bleigicht hervor im Gegensatz zu dem Auftreten des Anfalls bei der gewöhnlichen Gicht, dem in der Regel Prodromalerscheinungen vorangehen. Auch Lemoine betont, dass dem Anfall keine Störungen vorangehen, sondern dass er plötzlich bei bestem Wohlsein des Patienten auftritt, während der Anfall bei der gewöhnlichen Gicht Prodromalerscheinungen einleiten. Dass man auch hierin, wie in manchem anderen, zu weit gegangen ist und erst künstlich ein unterschiedliches Merkmal zwischen der Bleigicht und der gewöhnlichen Gicht construirt hat, das in Wahrheit nicht besteht, beweisen die Worte Garrod's: „Eine Person,

1) Citirt bei Vercier, p. 30, und Bulletins et Memoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 1868. p. 128.

2) Charcot, Oeuvres complètes. VII. p. 405.

3) Gaz. méd. de Paris. 1892.

die sich in ihrer gewöhnlichen Gesundheit befindet oder sich selbst aussergewöhnlich wohl zu befinden glaubt, geht zur gewöhnlichen Zeit ins Bett; nach einem Schläfe von wenigen Stunden und gewöhnlich ohne Vorbotensymptome wird sie plötzlich durch einen mehr oder weniger heftigen Schmerz in dem Ballen der einen grossen Zehe geweckt . . .“¹⁾

Und wenn man gar, wie Lorimer das gethan hat, die Anämie, die Albuminurie, die Sclerose der Arterien zu den „distinguish marks“ der Bleigicht rechnet, so könnte ich mit demselben Rechte, wie ich das oben schon angedeutet habe, den Bleisaum, die Bleikolik, die Bleiparalyse u. s. w. dahin rechnen. Diese Symptome gehören nicht zu dem Bilde der Gicht, jedenfalls geben sie der Bleigicht als solcher keinen besonderen Charakter, so dass es gerechtfertigt wäre, hiernach einen besonderen Unterschied zwischen ihrem Verlauf und dem der gewöhnlichen Gicht zu machen.

Ob Hautaffectionen, wie Lorimer meint, im Verlaufe der Bleigicht besonders selten sind, darüber möchte ich kein definitives Urtheil fällen. Er fand in 107 Fällen von Bleigicht nur einmal eine Psoriasis und einmal ein Eczem.

Ich würde also, um es noch einmal zusammenzufassen, als Characteristica in der Verlaufsart der Bleigicht folgende Punkte hinstellen:

1. das relativ jugendliche Alter, in dem sie aufzutreten pflegt;
2. die Schnelligkeit, mit der sie verläuft und sich in kurzer Zeit über die meisten Gelenke des Körpers ausbreitet;
3. die seltenen Localisationen;
4. die grosse Neigung zur Tophusbildung;
5. die Häufigkeit deformativer Processe.

Bevor ich dieses Capitel abschliesse, muss ich noch einer Complication Erwähnung thun, die wir häufig bei der Bleigicht antreffen und über die z. Th. falsche Vorstellungen zu herrschen scheinen: ich meine die Complication der Schrumpfniere. So scheint Ebstein geglaubt zu haben, diejenigen Autoren, die den Zusammenhang zwischen Bleiintoxication und Gicht anerkennen, hätten geglaubt, die sich häufig im Gefolge des Saturnismus entwickelnde Schrumpfniere bilde das verbindende Glied. Das Blei mache Schrumpfniere, letztere bewirke eine Harnsäureretention und diese gebe Anlass zum Ausbruch der Gicht. Jedenfalls kann ich keine andere Erklärung dafür finden, wenn er sagt: „Angesichts solcher Bedenken (es war vorher hingewiesen auf den Umstand, dass weder bei Bouillaud, Jaccoud noch bei Tanquerel des Planches die Schrumpfniere als Folgezustand der Bleivergiftung erwähnt ist, und dass auch Rosenstein experimentell bei Hunden, die er mit Blei fütterte, keine Nephritis erzeugen konnte) konnte auch ich mich nicht entschliessen,

1) Garrod, p. 7.

einen directen Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und Schrumpfniere anzunehmen, und somit fällt auch die Annahme, dass das Blei in einem bestimmten Causalverhältniss zur primären Nierengicht stehe.“

Abgesehen davon, dass an dem Zusammenhang zwischen Saturnismus und Schrumpfniere heute wohl kaum noch einer zweifelt — Ollivier, Charcot, Gombault und mir selbst ist es gelungen, durch Fütterung mit Blei bei Hunden Albuminurie zu erzeugen; Dickinson, Leyden u. A. haben gewichtige Belege dafür erbracht — hat kein Autor jene Behauptung ausgesprochen. Zwar berichten alle übereinstimmend über die Häufigkeit des Zusammentreffens von Bleigicht mit Schrumpfniere. Dass letztere nicht das verbindende Glied ist, geht auch aus dem Umstande hervor, dass sich mit Sicherheit in den über Bleigicht mitgetheilten Krankengeschichten dreimal eine Nephritis¹⁾ ausschliessen liess.

Diagnose.

Ich möchte die Diagnose „Bleigicht“ nur für diejenigen Fälle angewandt sehen, in denen auf der einen Seite gichtige Symptome mit solchen eines chronischen Saturnismus sich vereinigen, und auf der anderen Seite ein anderes ätiologisches Moment für die Erklärung der Gicht nicht vorhanden ist. Denn nur diese Fälle haben das Recht, als Bleigicht bezeichnet zu werden.

Es giebt jedoch einige Affectionen, z. Thl. durch das Blei bedingt, z. Thl. von der Bleiintoxication unabhängig, bei deren Anwesenheit die Frage, ob es sich nicht vielleicht um Gicht handle, grosse Schwierigkeiten bereiten kann.

Hierhin gehören zunächst die zum ersten Male von De Haen (1715), darauf von Pariset (1813) und ausführlich im Jahre 1868 von Gubler beschriebenen und von letzterem so genannten Dorsaltumoren der Hände. Diese Tumoren bestehen in Schwellungen an den Sehnen und Sehnencheiden der Hand und Fingerstrecker, die sich im Anschluss an eine Bleilähmung entwickeln, und zwar in einem Zeitraum von wenigen Tagen bis zu zwei Monaten und darüber. Lebhaftere Discussionen schlossen sich an diese Mittheilungen Gubler's, in denen einige Aerzte diese Tumoren in der That für gichtische Affectionen hielten. Bei einem der betreffenden Patienten, der einer intercurrenten Krankheit erlag, fand man jedoch in diesen Tumoren keine Spur von harnsauren Ablagerungen. Es zeigte sich vielmehr, dass die Sehnen und ihre Scheiden hypertrophirt waren und dass sich an den Knochen Exostosen gebildet hatten. Auch über das Wesen dieser „Dorsaltumoren“ herrschten zunächst verschiedene

1) Lorey in *L'union médicale* 1874, No. 148. Bramson in *Zeitschrift für rationelle Medicin*, 1845, Bd. III., S. 175. Fauconnier-Dufresne in *Observations et propositions sur quelques points de méd. et de chir.*, 1824.

Ansichten. Ein Theil war geneigt, diese Veränderungen einfach für eine Folge der mechanischen Insultation zu halten. Charcot führte jedoch den Nachweis, dass es sich um eine trophische Störung handle, die jeder Paralysis saturnina folgen könnte und dass sich solche Tumoren auch im Anschluss an eine Hemiplegie cerebralen Ursprungs finden. (Letzteres wurde dann auch von Gubler und Tournie bestätigt¹⁾.) Dyce Duckworth²⁾ und Erb³⁾ schlossen sich dieser Auffassung der neurotrophischen Natur der Tumoren an.

Gubler selbst wies auch zunächst auf die Merkmale hin, die diese Affectionen von der Bleigicht unterscheiden. Er sagt darüber:

„Die gichtischen Entzündungen treten im Allgemeinen an denjenigen Theilen auf, die ein Gelenk zusammensetzen: die Synovialmembran, die Gelenkbänder und die Gelenkknorpel, nicht jedoch der Sehnenapparat. Ausserdem breiten sich diese Entzündungen auf die oberflächlichen Schichten der betreffenden Region aus und sind immer mit Hautröthung, mit einer phlegmonösen (phlegmasique ou oedémato-phlegmoneux) Entzündung des Unterhautzellgewebes und zu gleicher Zeit mit mehr oder weniger spontan auftretenden acuten oder andauernden Schmerzen, mit mehr oder weniger stark ausgesprochener Druckempfindlichkeit verbunden, während die meisten dieser Symptome in unseren Fällen von Dorsaltumoren zu gleicher Zeit nicht vorhanden waren oder wenigstens doch nur vorübergehend zusammentrafen — ich will damit nicht sagen, dass sich nicht jedes Symptom zu irgend einem Zeitpunkt der Entwicklung dieses Leidens einstellen könnte. Schliesslich gehen die gichtischen Gelenkentzündungen fast immer mit einer bemerkenswerthen Ablagerung von harnsaurem Natron oder Kalk einher, welche die Entzündungserscheinung überdauert, was wahrscheinlich in den hier studirten Fällen nicht stattfand, da die Entzündung in einigen Tagen vollständig verschwinden kann, und da bei demjenigen Patienten, der zufällig einer acuten Krankheit erlag, die Sehnenscheiden und Sehnen nicht die geringste Spur einer harnsauren Ablagerung zeigten“⁴⁾.

Ich möchte noch hinzufügen, dass bei der gichtischen Entzündung doch in fast allen Fällen — wenn es auch bei der Bleigicht, wie wir gesehen haben, nicht die Regel ist — das Grosszehengelenk mitbetheiligt ist; jedenfalls pflegt sich der Anfall in mehreren Gelenken zu localisiren, während die von Gubler beschriebenen Veränderungen nur an den Händen vorkommen.

Das Fehlen von Extensorenlähmung macht natürlich in zweifelhaften Fällen die Diagnose „Gicht“ höchst wahrscheinlich. Bemerken will ich noch, dass Gubler's Dorsaltumoren mit einem Gichtanfall zusammentreffen können. So war unter den Kranken von Gubler einer, der Gicht hatte, und Dyce Duckworth theilt einen analogen Fall mit.

Ueber die Differentialdiagnose zwischen Gicht einerseits, Arthritis deformans, chron. Gelenkrheumatismus und Tripperrheumatismus anderer-

1) L'union médicale. 1869.

2) Treatise on gout. p. 162.

3) v. Ziemssen's Spec. Pathologie und Therapie. XII. I. S. 519.

4) Citirt bei Goudot, p. 28.

seits ist oft genug geschrieben. Eine Wiederholung würde ohne Interesse sein. Einer Affection muss ich jedoch noch gedenken, die einem ausgeprägten Anfall bei der Bleigicht ausserordentlich ähneln kann: ich meine den acuten Gelenkrheumatismus. Für die Schwierigkeit, die hier die Differentialdiagnose unter Umständen bieten kann, legt die Thatsache Beweis ab, dass in dem ersten von Halma Grand mitgetheilten Falle zunächst die Diagnose „acuter Gelenkrheumatismus“ gestellt wurde.

Der Grund hierfür liegt eben in der Besonderheit des Bleigichtanfalles, häufig viele Gelenke auf einmal zu ergreifen. Plötzlich auftretende Schmerzen, die sich in kurzer Zeit über einen grossen Theil der Gelenke verbreiten, die einhergehen mit Fieber, mit Röthung und Schwellung der betroffenen Gelenke, dass sind in der That Symptome, die bei Mangel anderer Anhaltspunkte, einen acuten Gelenkrheumatismus vortäuschen können. Der Fieverlauf, der beim acuten Gelenkrheumatismus wie beim acuten Gichtanfall ziemlich proportional dem Auftreten neuer Gelenkaffectionen verläuft, ist geeignet, die Schwierigkeit der Diagnose zu erhöhen. Prodromalsymptome können fehlen, das consecutive Ergriffenwerden einzelner Gelenke kann vollständig den Charakter von einzelnen Anfällen annehmen, so dass wir also ein dem Gichtanfall ziemlich analoges Bild erhalten. In solchen Fällen kann die Differentialdiagnose geradezu unmöglich werden.

In der Regel wird jedoch diese oder jene Erscheinung wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit eine sichere Diagnose stellen lassen. Ein jugendliches Alter, unter Umständen ein epidemisches Auftreten von Gelenkrheumatismus, starke Schweisse, das Befallenwerden von grösseren, symmetrisch gelegenen Gelenken — namentlich bei intactem Grosszehengelenk, Complicationen von Seiten des Endocardiums oder anderer seröser Häute, hämorrhagische Erkrankungen der Haut, eclatante Beeinflussung der Erscheinungen durch Natrium salicylicum werden zu Gunsten eines acuten Gelenkrheumatismus sprechen; eine gewisse Irregularität in dem Befallenwerden der einzelnen Gelenke, Lokalisation namentlich in den kleinen Gelenken (Grosszehengelenk!), Auftreten der Schmerzen bei Nacht werden die Entscheidung zu Gunsten eines Gichtanfalles treffen lassen. Gichtische Antecedentien werden diese Diagnose mit annähernder, die Entwicklung von Tophi mit voller Sicherheit stellen lassen.

Es erübrigt noch über die Differentialdiagnose zwischen der Gicht und der Bleiarthralgie einiges zu sagen. Letztere ist diejenige Affection, die nächst der Kolik am häufigsten im Gefolge des chronischen Saturnismus auftritt. Sie kann ganz oberflächlich sein und sich auf schmerzhaft empfindungen in der Haut beschränken, oder aber sie ergreift auch die tiefer gelegenen Theile, vornehmlich die Gelenke oder die Muskeln. Häufig ist sie im letzten Falle mit heftigen schmerzhaften Zuckungen verbunden, die schliesslich förmlich einen tetanischen Cha-

rakter annehmen. Der Schmerz kann dabei demjenigen bei einem Gichtanfall auf ein Haar gleichen: er tritt plötzlich des Nachts auf ohne jede Vorboten, ist in einem Gelenk localisirt und nimmt einen paroxysmalen Charakter an. Wenn er auch an allen Gegenden des Körpers auftreten kann, so bevorzugt er doch die Extremitäten und zwar besonders die unteren. Jedoch ein Symptomcomplex fehlt, die Entzündungserscheinungen, und dieser Umstand ermöglicht es, die Arthralgie mit ziemlicher Sicherheit von einem Gichtanfall zu unterscheiden. Das gichtisch afficirte Gelenk schwillt an und röthet sich, die benachbarten Venen sind überfüllt, das Unterhautzellgewebe ist ödematös in der Nähe des Gelenkes, die Haut desquamirt oft nach Ablauf der acuten Erscheinungen; ein mehr oder weniger heftiges Fieber vollendet das Bild.

Alle diese entzündlichen Vorgänge fehlen bei der Bleiarthralgie; man sieht (abgesehen von den eventuellen Muskelkrämpfen) keine localen Veränderungen. Das Fieber fehlt stets. Und somit giebt das Fehlen oder Vorhandensein der letztgenannten Erscheinungen ein sicheres Kriterium für die diagnostische Entscheidung.

Prognose.

Schon die Prognose der gewöhnlichen Gicht ist — so gutartig sie auch in Bezug auf die Folgen der einzelnen Anfälle ist — eine sehr ernste. Wenn das chronische Stadium erreicht ist, wenn die Gicht ihre Wirkungen an den inneren Organen spüren lässt, wenn alle jene Deformitäten der Gliedmaassen mit den durch sie bedingten mehr oder weniger grossen Functionsstörungen aufgetreten sind, wenn es schliesslich zur Entwicklung einer Nephritis gekommen ist, deren Symptome dann das Krankheitsbild beherrschen, so ist natürlich an eine Restitutio nicht mehr zu denken. Immerhin lässt sich aber bei der gewöhnlichen Gicht durch eine zweckmässige Lebensweise das Auftreten jener ersten Folgen, die zum Theil von letaler Vorbedeutung sind, auf lange Jahre hinausschieben, nicht selten sogar ganz umgehen, so dass die Kranken trotz ihrer Gicht ein hohes Alter erreichen können.

Hierin unterscheidet sich die Bleigicht wesentlich von jener. Die schweren Symptome, die die Bleiintoxication an sich hervorruft — die Bleikachexie und die atheromatöse Degeneration der Gefässe — trüben natürlich die Prognose einer nebenbei bestehenden Gicht. Vor allem ist es aber die Schrumpfniere, deren Entwicklung hier beinahe die Regel bildet, die der Bleigicht den letalen Stempel aufdrückt. Ein urämischer Anfall pflegt dem Leiden der Bleigichtiker ein Ende zu setzen.

Auch in Bezug auf die Berufsfähigkeit der Kranken sind die Aussichten bei der gewöhnlichen Gicht viel bessere als bei der Bleigicht.

Wir haben gesehen, mit welcher Rapidität sich die Bleigicht über viele Gelenke des Körpers ausbreitet, ich habe hingewiesen auf die grosse Tendenz zu deformativen Processen. Dass die hierdurch bedingten Functionsstörungen sehr grosse sind, liegt auf der Hand.

Der Einfluss des Bleies auf die Harnsäureausscheidung.

Nachdem Garrod die Beziehungen zwischen Gicht und Bleiintoxication durch sein casuistisches Material bewiesen hatte, lag es nahe, den Einfluss des Bleies auf die Ausscheidung der Harnsäure als derjenigen Substanz, die für die Causa peccans der Gicht galt, zu prüfen. Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen Garrod's, die im Jahre 1854 in den Medico-chirurgical Transactions veröffentlicht wurden, ergaben mit Ausnahme eines Falles von Bleikolik die Anwesenheit von Harnsäure im Blut von Bleikranken. Ob zu gleicher Zeit auch Bestimmungen der Urinharnsäure gemacht wurden, weiss ich nicht; — leider konnte ich mir die betreffende Arbeit nicht zugänglich machen.

Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand brachte sein grosses Werk „Natur und Behandlung der Gicht“. In demselben theilt Garrod mehrere Fälle von Bleigicht und von blosser Bleiintoxication (ohne Gicht) mit, in denen das Blut und der Urin auf Harnsäure untersucht wurden. Die Resultate waren folgende:

Im ersten Falle fiel die Fadenprobe mit Blutserum positiv aus; der an 3 Tagen untersuchte Harn ergab am ersten Tage 0,3090 g, am zweiten Tage 0,3408 g, am dritten Tage 0,2448 g Harnsäure. Es war dies ein Fall von Gicht, und es fand sich also Harnsäure im Blut und sehr geringe Harnsäurewerthe im Urin. Ob der Kranke nephritisch war, ist nicht angegeben, jedoch mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Im zweiten Fall war die Anwesenheit von Gicht zweifelhaft, desto ausgeprägter aber waren die Symptome der Bleiintoxication. In dem Blute dieses Kranken fand sich reichlich Harnsäure; der Urin war blassgelb, hell und gab nach Zusatz von Salzsäure ein mässiges Sediment von rhombisch krystallisirter Harnsäure.

Im dritten Fall (keine Gicht!) ergab die Untersuchung des Blutes mässigen Harnsäuregehalt.

Im vierten Fall (keine Gicht!) wurde durch zwei Versuche eine abnorme Menge von Harnsäure im Blute constatirt.

Im fünften Fall war Bleigicht vorhanden; das Blut zeigte reichlichen Harnsäuregehalt; der Urin, der immer blass war, war ohne Sediment und setzte nach dem Zutropfen von Salzsäure nur Spuren von Harnsäure ab.

Das Ergebniss war also Folgendes: In allen 5 Fällen enthielt das Blut Harnsäure, und der Schluss, den Garrod daraus zog, war der, dass durch das Blei das Vermögen der Nieren, Harnsäure auszuschcheiden, geschwächt wird. Diesen Schluss zieht er, trotzdem eine Abnahme der Harn-

säure im Urin mit einiger Sicherheit eigentlich nur in einem Falle (im ersten) constatirt wird; dazu kommt noch, dass diese wie alle übrigen Bestimmungen nach der Heintze'schen Methode ausgeführt wurden: Die Resultate sind also wenig verlässlich.

Dass sich aber in allen Fällen die Anwesenheit von Harnsäure im Blut ergab, berechtigt noch nicht zu dem Schluss, dass nun die Ausscheidung der Harnsäure vermindert sei. Ebenso wenig wie aus dem Vorhandensein des Blutzuckers ein Schluss auf die Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren erlaubt ist. Es bleibt die Erklärung übrig, dass die Harnsäure des Bluts von einer Hyperproduction herstamme, oder aber es handelte sich um gleichzeitige Nephritis, bei der ja bekanntlich die Anwesenheit von Harnsäure im Blut die Regel bildet.

Garrod glaubt aber ausser diesen noch andere experimentelle Belege für die harnsäureretinirende Wirkung des Bleies beigebracht zu haben. Er gab zwei Patienten aus therapeutischen Gründen essigsaures Blei und die sich im Anschluss daran zeigende Veränderung der Harnsäureausscheidung, wie sie Garrod fand, war in der That in dem ersten Falle eine so ausgeprägte, dass er an der Wirkung des Bleies in jenem Sinne kaum mehr zweifeln konnte.

Im ersten Fall bekam der Patient drei Tage lang dreimal pro die 0,24 g Plumb. acet. Vorher war der Urin fünf Tage lang auf seinen Harnsäuregehalt untersucht. Von dem Tage ab, wo der Kranke zuerst das Bleipräparat bekam, wurde der Urin weitere fünf Tage untersucht, und trotzdem nur drei Tage lang Blei gegeben wurde, machte sich die Harnsäureverminderung im Urin doch bis zum fünften Tage geltend. Die Resultate waren folgende:

Bleifreie Zeit.		3 Tage hindurch 0,72 g Plumb. acet.	
1. Tag	0,3618 g Harnsäure.	1. Tag	0,3198 g Harnsäure.
2. "	0,3138 " "	2. "	0,1104 " "
3. "	0,3354 " "	3. "	0,2748 " "
4. "	0,4014 " "	4. "	Urin verloren gegangen.
5. "	0,5388 " "	5. "	0,1722 g Harnsäure.
Im Durchschnitt 0,3900 g Harnsäure.		Im Durchschnitt 0,2190 g Harnsäure.	

Etwa 8 Tage später bekam derselbe Patient wieder essigsaures Blei, und zwar 7 Tage lang 0,54 g pro die. Auch diesmal trat eine evidente Harnsäureverminderung ein. Nach Ablauf dieser Periode wurde der Urin weitere 7 Tage untersucht, und die Harnsäureausscheidung erreichte wieder die normale Höhe:

Bleiperiode (0,54 g Plumb. acet. pro die).		Bleifreie Zeit.	
1. Tag	0,1602 g Harnsäure.	1. Tag	0,4770 g Harnsäure.
2. "	0,0144 " "	2. "	0,3726 " "
3. "	0,3048 " "	3. "	0,3708 " "
4. "	0,0138 " "	4. "	0,3038 " "
5. "	0,1770 " "	5. "	0,3702 " "
6. "	0,3330 " "	6. "	0,5148 " "
7. "	0,1158 " "	7. "	0,7614 " "
Im Mittel 0,1596 g Harnsäure.		Im Mittel 0,4500 g Harnsäure.	

Der nächste Kranke, bei dem Plumb. acet. gegeben wurde, zeigte ebenfalls unter dem Einfluss des Bleies eine Harnsäureverminderung. Freilich war dieselbe nicht so ausgeprägt wie im ersten Falle. Der Kranke schied an Harnsäure aus:

Bleifreie Zeit.		Bleiperiode (0,36 g Plumb. acet. pro die).	
1. Tag	0,4603 g Harnsäure.	1. Tag	0,2844 g Harnsäure.
2. „	0,4620 „ „	2. „	0,1152 „ „
3. „	0,3918 „ „	3. „	0,3372 „ „
4. „	0,3900 „ „	4. „	0,4536 „ „
5. „	0,5144 „ „	5. „	0,2204 „ „
6. „	0,3144 „ „	6. „	0,4680 „ „
7. „	0,3495 „ „	7. „	0,3642 „ „
8. „	0,4104 „ „	8. „	0,5562 „ „
9. „	0,3720 „ „	9. „	0,3840 „ „
Im Mittel	0,4056 g Harnsäure.	10. „	0,3906 „ „
		Im Mittel	0,3552 g Harnsäure.

Es war also in beiden Fällen nach der Ansicht Garrod's direct die harnsäurevermindernde Kraft des Bleies nachgewiesen.

Im ersten Falle lässt sich die Verminderung der Harnsäureausscheidung, die gleich mit dem Beginne der Aufnahme des Bleipräparates eintrat, thatsächlich nicht verkennen. Etwas anders liegt es schon bei dem zweiten Falle. Bei den grossen Schwankungen, die die Harnsäureausscheidung auch unter normalen Verhältnissen erleidet, würde ich aus dem von Garrod gefundenen Mittelwerth während der Bleiperiode gegenüber dem in der bleifreien Zeit gefundenen Mittelwerth noch auf keine durch das Blei bewirkte Verminderung in der Ausscheidung der Harnsäure schliessen. Eine Differenz von fünf Centigramm in den Durchschnittswerthen zweier Untersuchungsreihen ist wohl eine Zahl, die wir auch unter normalen Verhältnissen bei gleichartigen Untersuchungen oft genug antreffen können. Vergleichen wir die an den einzelnen Tagen gefundenen Harnsäurezahlen, so finden wir während der Bleiperiode, mit Ausnahme vielleicht des zweiten Tages Werthe, die die untere Grenze dessen, was wir als normale Harnsäureausscheidung zu bezeichnen gewohnt sind, nie überschreiten. Am ersten Tage erreicht der Harnsäurewerth sogar eine Höhe, wie sie während der ganzen bleifreien Zeit nicht erreicht wurde.

Eigentlich genügt schon dieser Umstand, eine Herabsetzung der harnsäureausscheidenden Kraft der Nieren, die in Folge der Bleiintoxication eintritt, zu negiren. Denn die an jenem Tage constatirte Höhe der Harnsäureausscheidung erweist doch, dass die Nieren noch sehr wohl im Stande waren, grössere Harnsäuremengen auszuscheiden als selbst in der bleifreien Zeit gefunden wurden. Wenn also an den übrigen Tagen der Bleiperiode die Harnsäureausscheidung wirklich eine unternormale Höhe zeigte, so kann jedenfalls der Grund dafür in einer herabgesetzten Secretionskraft der Nieren nicht liegen.

Im ersten Fall sind, wie gesagt, die Differenzen der Mittelwerthe bedeutend grösser. In den ersten beiden Untersuchungsreihen beträgt sie 0,1710 g, in den nächsten beiden gar 0,2904 g. Die Harnsäurewerthe sind während der Bleiperiode fast durchgehend sehr gering, an einzelnen Tagen erreichen sie nicht einmal die Höhe von einem Zehntel Gramm.

Die kritische Beurtheilung dieser Befunde ist sehr schwer. Einen Zufall anzunehmen oder die Unzuverlässigkeit der Heintze'schen Methode anzuschuldigen, verbietet die Constanz der Unterwerthe in der Harnsäureausscheidung, sowie der Umstand, dass sich die Harnsäureverminderung unmittelbar an die Aufnahme des Bleipräparates anschloss.

Und doch können wir die Zahlen nicht gelten lassen, ihnen wenigstens keine Beweiskraft zuerkennen. Denn einmal wissen wir nicht, unter welchen Bedingungen sich Patient zur Zeit der Untersuchung befand. Es ist ferner beispielsweise angegeben, dass dem Kranken die Einnahme von essigsaurem Blei Uebelkeit und Erbrechen verursachte. Wäre es nicht möglich, dass unter diesen Erscheinungen die Nahrungsaufnahme des Patienten so gelitten hat, dass aus diesem Grunde eine Harnsäureverminderung eintrat (denn in gewissen Grenzen hängt die Harnsäureausscheidung doch sicher von Qualität und Quantität der aufgenommenen Nahrung ab!)?

Ausserdem ist doch die Vorstellung, dass das in den Körper gebrachte Blei nun sofort eine so tiefgreifende Veränderung in der Function der Nieren hervorruft, dass es unmittelbar darauf zu einer Verminderung der Ausscheidung der Harnsäure kommt, ziemlich gewaltsam, zumal da wir wissen, dass die Elimination des Bleies aus dem Organismus keineswegs so schnell von Statten geht. Wir wissen vielmehr aus der cumulativen Wirkung des Bleies und aus experimentellen Untersuchungen, dass dieselbe ausserordentlich langsam vor sich geht. Bekannt ist ferner, dass die schädliche Wirkung des Bleies in den verschiedenen Organen wahrscheinlich in der Weise sich äussert, dass sich Bleipartikelchen in den Organen ablagern und nun an Ort und Stelle die Schädigung hervorrufen.

Nehmen wir dieselben Verhältnisse für die Nieren an; es ist undenkbar, dass durch die geringen Bleimengen, wie sie in den beiden oben berichteten Fällen gegeben wurden, gleich der ganze Secretionsapparat der Nieren so beschädigt würde, dass sie für die Harnsäure nur noch in geringem Maasse permeabel bleiben. Es könnten in der kurzen Zeit und bei den geringen Mengen von Blei höchstens kleine Portionen des Nierenparenchyms geschädigt werden, und bei der grossen Vicariationsfähigkeit der Nieren bliebe dann immer

noch die plötzliche Hemmung in der Harnsäureausscheidung unverständlich.

Dass in späteren Stadien der Bleivergiftung, wo bereits der grösste Theil des Nierenparenchyms verödet ist, auch die Ausscheidung der Harnsäure so gut wie die der anderen festen Bestandtheile des Harns eine geringe Verminderung erfahren kann, ist sehr wohl möglich, ja sogar wahrscheinlich.

Im Jahre 1873 wurden ähnliche Bestimmungen, wie sie von Garrod ¹⁾ gemacht wurden, von Bouchard wieder aufgenommen. Ein Resumé dieser Untersuchungen erschien 1873 in dem „Compte-rendu de la Société de biologie“. Bouchard unterscheidet drei Perioden der Bleivergiftung: 1) die Periode, in der das Blei noch fortwährend neu auf den Organismus einwirkt; 2) die Intoxicationsperiode (*la période d'intoxication*); 3) die Periode, in der sich die Intoxicationserscheinungen äussern (*la période de l'intoxication confirmée*). In der ersten Periode nimmt die Menge des Urins ab, während die Concentration steigt. Die Zunahme der Concentration steht jedoch nicht in Beziehung zu der Verminderung der Urinmenge; Bouchard fand eine Aenderung in der chemischen Zusammensetzung des Urins: der Harnstoff, die Harnsäure, die Phosphorsäure und die Chloride waren vermindert, die Farbstoffe dagegen vermehrt.

In der zweiten Periode beobachtet man stets eine Verminderung der Extractivstoffe, des Harnstoffs, der Harnsäure u. s. w., während die Farbstoffe auch hier beträchtlich vermehrt sind.

In der dritten Periode ist alles zu gleicher Zeit vermindert: die Urinmenge, die Concentration und die Menge der Extractivstoffe.

Den Schluss, den Bouchard aus diesen Versuchsergebnissen zieht, ist der, dass durch die Bleiintoxication in jeder Periode derselben eine Verminderung der Harnsäureausscheidung im Urin statt hat, während im Blute von Bleikranken Harnstoff, Harnsäure und Phosphorsäure in abnormem Maasse vorhanden sind.

Dass das Blei die normalen Beziehungen der Harnsäure zum Stoffwechsel in irgend einer Weise modificirt, unterliegt wohl keinem Zweifel. Wir können als feststehende Thatsache annehmen, dass bei fast allen ausgesprochen Bleikranken sich in dem Blute derselben abnormer Weise Harnsäure findet. Die oft mit dem Blute von Bleikranken angestellten Harnsäurebestimmungen haben dies bewiesen. Es müssen also entweder die Bedingungen der Harnsäurebildung oder die der Harnsäureausscheidung

1) Die ersten Untersuchungen Garrod's über den Gehalt des Blutes an Harnsäure wurden veröffentlicht in den Medico-chirurgical Transactions im Jahre 1854. Die dann folgenden Untersuchungen sind berichtet in Garrod's „Natur und Behandlung der Gicht“ S. 171 ff. Ich habe die bei Garrod in Gran angegebenen Harnsäurewerthe in Gramm umgerechnet.

verändert sein. Finden wir die letztere durch den Einfluss des Bleies unverändert, so bleibt nichts anderes übrig als eine Modification der ersteren anzunehmen.

Dass nun in der That bei der Bleiintoxication in der Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren keine Veränderungen stattfinden, glaube ich durch eine Reihe von Bestimmungen bewiesen zu haben. Ich will hier zunächst meine Untersuchungen mittheilen.

Zunächst gab ich einem gesunden Hunde, der im Anfang der Untersuchungen ein Gewicht von 3240 g hatte, mit der Nahrung etwa zwei Monate hindurch steigende Dosen von Plumbum aceticum (0,0025—0,40 g) und bestimmte während dieser ganzen Zeit (mit Ausnahme weniger Tage) die Harnsäureausscheidung und die Gesamtstickstoffausscheidung. Die Harnsäurebestimmung wurde nach der Ludwig-Salkowski'schen, die Stickstoffbestimmung nach der Kjeldahl'schen Methode gemacht. Die Nahrung blieb während der ganzen Zeit annähernd dieselbe; nur an den Tagen, an denen der Hund (wahrscheinlich in Folge der Intoxication) geringeren Appetit zeigte, waren kleine Schwankungen in der Nahrungsaufnahme unvermeidlich. Die nachfolgende Tabelle (I.) ergibt die Resultate der Bestimmungen.

Tabelle I.

Datum.	Urin- menge.	Spec. Gew.	Gesamt-N- Ausscheidung.	Harnsäure- Ausscheidung.	Plumb. acet. in g.	Bemerkungen.
11. März	415	1025	4,9400	0,0209	—	Gewicht d. Hundes 3240 g.
12. "	290	1024	4,4904	—	—	
13. "	264	1025	4,5012	0,0226	—	
14. "	330	1019	4,3151	—	—	
15. "	255	1028	3,7230	0,0171	—	
16. "	350	1023	4,6648	0,0180	—	
17. "	375	1021	4,8195	—	—	
18. "	385	1022	4,8664	—	0,0025	
19. "	375	1022	5,0210	0,0235	0,0025	
20. "	370	1021	5,0240	0,0267	0,0025	
21. "	400	1023	5,6560	0,0257	0,005	
22. "	385	1022	4,8079	0,0227	0,01	
23. "	370	1024	5,2725	0,0239	0,02	
24. "	310	1023	4,1577	0,0219	0,02	
25. "	400	1024	5,7008	0,0371	0,02	
26. "	550	1017	5,4670	0,0319	0,02	
27. "	345	1025	5,0522	0,0298	0,02	
28. "	420	1022	3,8808	0,0305	0,03	Gewicht d. Hundes 4020 g.
29. "	440	1021	5,0459	0,0234	0,03	
30. "	300	1025	3,9144	0,0238	0,03	
31. "	330	1028	3,8161	0,0192	0,03	
1. April	430	1021	5,2159	0,0255	0,03	
2. "	430	1022	5,4782	0,0272	0,03	} Ziempl. starke Diarrhoe.

Datum.	Urin- menge.	Spec. Gew.	Gesamt-N- Ausscheidung.	Harnsäure- Ausscheidung.	Plumb. acet. in g.	Bemerkungen.
3. April	370	1025	5,2318	0,0249	0,03	
4. "	410	1023	5,3956	0,0230	0,03	
5. "	485	1020	5,7850	0,0282	0,03	Gew. des Hundes 4320 g.
6. "	400	1023	5,4432	0,0235	0,03	
7. "	400	1025	5,0024	0,0221	0,03	
8. "	—	—	—	—	0,03	Urin verloren gegangen.
9. "	400	1024	5,8576	0,0313	0,03	
10. "	360	1027	5,6549	0,0296	0,04	
11. "	360	1027	5,4936	0,0318	0,04	
12. "	355	1022	3,8965	0,0190	0,04	
13. "	605	1023	7,8771	0,0352	0,04	
14. "	590	1022	7,0870	0,0361	0,04	
15. "	470	1021	5,4219	0,0352	0,04	Hund frisst weniger gut.
16. "	630	1019	7,1695	0,0354	0,04	
17. "	405	1017	—	0,0213	0,04	
18. "	450	1028	7,3710	—	0,04	
19. "	535	1021	5,7973	0,0202	0,04	
20. "	510	1024	5,8262	0,0218	0,04	
21. "	485	1024	5,3098	0,0218	0,04	
22. "	460	1021	5,2906	0,0137	0,04	
23. "	485	1024	5,2283	0,0236	0,04	
24. "	450	1024	3,7548	0,0201	0,04	} Gew. d. Hundes 4685 g. } Ziendl. starke Diarrhoe.
25. "	470	1023	4,1849	0,0229	0,04	
26. "	450	1022	3,2004	0,0104	0,04	} Ziendl. starke Diarrhoe.
27. "	410	1021	4,9249	0,0222	0,04	
28. "	500	1020	4,5920	0,0289	0,04	
29. "	260	1023	—	—	0,06	
30. "	488	1022	4,8234	0,0221	0,06	
1. Mai	552	1022	4,2968	0,0069	0,06	
2. "	420	1022	5,8800	0,0225	0,06	
3. "	520	1021	6,1443	0,0256	0,08	
4. "	475	1022	5,5328	0,0241	0,08	
5. "	515	1019	5,7392	0,0292	0,05	
6. "	560	1021	6,0212	0,0242	0,10	
7. "	538	1023	4,9560	0,0267	0,10	
8. "	545	1019	5,5241	0,0235	0,10	
9. "	480	1023	4,5158	0,0188	0,10	
10. "	—	—	—	—	0,12	Starke Diarrhoe.
11. "	510	1021	5,5213	0,0284	0,12	Gew. des Hundes 4825 g.
12. "	520	1022	4,3389	0,0264	0,12	
13. "	435	1026	—	—	0,15	
14. "	465	1020	5,4554	0,0294	0,15	
15. "	520	1019	5,6202	0,0287	0,15	
16. "	570	1020	5,8573	0,0298	0,18	Albumen im Harn!
17. "	490	1019	5,7075	0,0278	0,21	
18. "	440	1022	6,0122	0,0239	0,20	
19. "	493	1022	5,0935	0,0183	0,30	Albumen im Harn.
20. "	510	1016	2,7416	0,0246	0,30	Albumen im Harn.
21. "	345	1020	3,1957	0,0187	0,30	Gew. des Hundes 4710 g.
22. "	95	1062	—	—	0,30	Hund zeigt wenig Appetit,
23. "	86	1066	—	—	0,30	ist theilnahmlos; säuft
24. "	—	—	—	—	0,40	gar nichts. Gew. 4520 g. Anfall von Bleiepilepsie. Gesamtmenge d. auf- genommenen Bleies bis zum Anfall 5,3925 g.

Die Vergleichung der Harnsäurewerthe zeigt eine, wenn auch wie unter normalen Verhältnissen in gewissen Grenzen schwankende, jedoch im Ganzen ziemlich constante Höhe. Von einer Verminderung der Harnsäureausscheidung kann jedenfalls bei diesem bis zur Epilepsie mit Blei vergifteten Hunde nicht die Rede sein. Der Hund hatte insgesamt bis zum Anfall 5,3925 g Plumb. acet. bekommen. —

Ich möchte hier anhangsweise noch auf den Einfluss des Bleies auf das Zustandekommen einer Nephritis aufmerksam machen. Die ersten diesbezüglichen Thierexperimente stammen von Charcot und Gombault¹⁾. Es gelang ihnen bei Meerschweinchen durch Zufuhr von Blei schon nach Ablauf einiger Tage eine Degeneration der Epithelzellen der Tubuli contorti nachzuweisen. Erst nach langdauernder Intoxication mit Blei trat Wucherung von Bindegewebe und Schrumpfung desselben auf.

Coën und Ajutolo²⁾ machten dieselben Untersuchungen bei Kaninchen, denen täglich 0,3 g Plumb. acet. gegeben wurde. Die einzelnen Thiere wurden nach verschieden langer Zeit getödtet, das erste am 5., das letzte am 153. Tage der Intoxication. Sie fanden im Ganzen dieselben Veränderungen in den Nieren als Charcot und Gombault. Sie konnten an der Serie der Versuchsthiere, die successive getödtet wurden, den ganzen Process der Entwicklung einer Nephritis verfolgen von der Degeneration einzelner Epithelzellen bis zur Bindegewebsneubildung.

Bekanntlich hatte Rosenstein³⁾ diese Versuche früher gemacht in Hinsicht auf die Mittheilungen Lancéaux' und Ollivier's und war zu entgegengesetzten Resultaten gekommen.

Ich habe nun bei dem kleinen Hunde vom 59. Tage der Intoxication ab Albumen mit voller Sicherheit im Harn nachweisen können. Ebenso zeigte sich deutliche Gallenfarbstoffreaction. —

Dieselben Untersuchungen nahm ich später, nachdem von Weintraud die interessante Mittheilung über den harnsäurevermehrenden Einfluss von Kalbsthymus gemacht war, wieder auf mit einem grossen Hunde. Es lag mir daran zunächst für die Beurtheilung des Bleieinflusses auf die Harnsäureausscheidung grössere Harnsäurewerthe zu haben und sodann auch den Einfluss des Bleies bei künstlich vermehrter Harnsäureausscheidung zu prüfen. Ich gab einem Hunde von 82,3 Pfd. Gewicht zunächst als Nahrung 1 Pfd. Pferdefleisch nebst 1 Liter Milch und etwa 350 g Brod. Die Harnsäurebestimmungen wurden hier nach Ludwig-Salkowski mit der von Ebstein angegebenen Modification gemacht (Bestimmung der Harnsäure aus dem Stickstoffgehalt des Silber-

1) Arch. de physiol. normale et pathol. 1881. p. 124.

2) Ziegler's Beiträge. Bd. III.

3) Nierenkrankheiten. 2. Aufl. 1870. S. 228.

niederschluges). Der Stickstoffgehalt des Urins wurde nach Kjeldahl, die Xanthinbasen nach Krüger bestimmt. Die Resultate einer acht-tägigen Untersuchungsreihe waren folgende:

Tabelle II.

Datum.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Reaction.	Gesamt-N-Ausscheidung.	Harnsäure-N.	Alloxur-körper-N.	Gesamt-Harnsäure.	Xanthin-basen-N.	Harnsäure-N. Xanthin-basen-N.
15. Juli	2120	1020	s.	25,1686	0,0801	0,2909	0,2404	0,2108	0,3 : 1
16. „	1890	1023	s.	29,1060	0,1098	0,2117	0,3295	0,1019	1,1 : 1
17. „	1730	1020	s.	22,0886	0,0803	0,1792	0,2410	0,0989	0,8 : 1
18. „	1700	1023	s.	25,4184	0,0726	0,1690	0,2178	0,0964	0,7 : 1
19. „	1810	1025	s.	29,4451	0,0938	0,1901	0,2813	0,0963	0,9 : 1
20. „	2010	1027	s.	25,9451	0,0858	0,2364	0,2575	0,1506	0,5 : 1
21. „	2080	1024	s.	23,8202	0,0830	0,1660	0,2490	0,0830	1 : 1
22. „	1980	1025	s.	24,5045	0,1053	0,1802	0,3159	0,0749	1,3 : 1

Der Durchschnittswerth der Harnsäureausscheidung in diesen acht Tagen beträgt 0,2665 g. Darauf wurde in der Nahrung des Hundes das Pferdefleisch ersetzt durch 1 Pfd. Kalbsthymus. Ich konnte in der jetzt folgenden achttägigen Untersuchungsreihe die Angaben Weintraud's auch für den Hund bestätigen: es zeigte sich eine deutliche Zunahme der Harnsäureausscheidung.

Tabelle III.

Datum.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Reaction.	Gesamt-N-Ausscheidung.	Harnsäure-N.	Alloxur-körper-N.	Gesamt-Harnsäure.	Xanthin-basen-N.	Harnsäure-N. Xanthin-basen-N.
23. Juli	1970	1026	s.	22,5053	0,1365	0,2841	0,4096	0,1476	0,9 : 1
24. „	1580	1024	s.	15,6610	0,1139	0,2101	0,3418	0,0962	1,2 : 1
25. „	2390	1025	s.	26,0988	0,1840	0,3279	0,5521	0,1439	1,3 : 1
26. „	1810	1026	s.	21,8938	—	0,2813	—	—	—
27. „	1980	1023	s.	20,6236	0,1105	0,2966	0,3315	0,1861	0,6 : 1
28. „	1420	1023	s.	13,2003	0,1064	0,1901	0,3191	0,0837	1,2 : 1
29. „	2180	1022	s.	31,4590	0,1480	0,2503	0,4441	0,1023	1,4 : 1
30. „	2110	1019	s.	19,0741	0,1090	0,2245	0,3279	0,1155	0,9 : 1

Die Harnsäureausscheidung stieg sofort vom ersten Tage an. Der Durchschnittswerth während dieser Periode beträgt 0,3948 g.

Der Hund bekam dann vom 31. Juli ab neben der Thymusnahrung täglich 0,3 g Plumb. acet. Am 25. September wurden die Untersuchungen wieder aufgenommen; die Resultate waren folgende:

Tabelle IV.

Datum	Urinmenge	Spec. Gewicht	Reaction	Gesamt-N-Ausscheidung	Harnsäure-N	Alloxur-körper-N	Gesamt-Harnsäure	Xanthin-basen-N	Phosphors.-Ausscheidung	Harnsäure-N Xanthinbas.-N	
25. Sept.	1700	1022	s.	19,4208	0,0987	0,1309	0,2963	0,0322	—	3,1 : 1	Der Hund bekam täglich 1 Pfund Thymus mit der Nahrung.
26. „	1700	1023	s.	17,6025	0,1321	0,2356	0,3963	0,1035	6,90	1,2 : 1	
27. „	2190	1018	s.	19,1518	0,1763	0,3211	0,5289	0,1448	6,94	1,2 : 1	
28. „	1480	1022	s.	17,9850	0,0870	0,1321	0,2611	0,0551	5,34	1,6 : 1	
29. „	1760	1019	s.	16,7079	0,1269	0,2242	0,3807	0,0973	5,56	1,3 : 1	
30. „	2160	1019	s.	18,1440	0,1286	0,2722	0,3856	0,1436	6,37	0,9 : 1	

Wir sehen, dass eine bemerkenswerthe Verminderung der Harnsäureausscheidung nicht eintrat. Während der Durchschnittswerth bei Thymusnahrung ohne Blei (s. Tab. III.) 0,3948 g betrug, beläuft er sich hier, nachdem der Hund 56 Tage hindurch täglich 0,3 g Plumb. acet. bekommen hatte, auf 0,3741 g. Diese Verringerung überschreitet nicht die Fehlergrenzen, welche der analytischen Bestimmung anhaften.

Die Phosphorsäureausscheidung, die ich in der letzten Periode ebenfalls bestimmte, war, wie wir sehen, entsprechend der nucleinreichen Nahrung sehr hoch.

Um ein Urtheil über die normale Ausscheidung der Phosphorsäure bei meinem Hunde zu erlangen, prüfte ich nach einer achttägigen Zwischenzeit, während welcher die Thymusnahrung fortfiel, dieselbe bei gewöhnlicher Fleischnahrung und erhielt etwa die Hälfte der oben angegebenen Werthe. Auch die Harnsäureausscheidung ging sofort wieder herunter.

Tabelle V.

Datum	Urinmenge	Spec. Gewicht	Reaction	Gesamt-N-Ausscheidung	Harnsäure-N	Alloxur-körper-N	Gesamt-Harnsäure	Xanthin-basen-N	Phosphors.-Ausscheidung	Harnsäure-N Xanthinbas.-N	
8. Octbr.	1880	1021	s.	21,3244	0,0737	0,1983	0,2211	0,1246	3,85	0,6 : 1	} Statt Thymus Pferdefleisch.
9. „	1600	1023	s.	22,0480	0,0661	0,1871	0,1982	0,1210	3,54	0,5 : 1	

Um zu sehen, ob mit gesteigerter Thymusnahrung auch die Harnsäureausscheidung entsprechend anstiege, gab ich drei Tage später dem Hund an zwei Tagen je 2 Pfund Thymus, am dritten Tage beinahe drei Pfund (1480 g). Während am ersten Untersuchungstage die Steigerung der Harnsäureausscheidung ungefähr der entsprach, wie wir sie in Tab. III finden, trat am zweiten Tage eine Steigerung ein, die beinahe das Dreifache, am dritten Tage eine solche, die das Dreieinhalbfache der Harn-

säureausscheidung bei gewöhnlicher Fleischnahrung betrug. Ich fand folgende Werthe:

Tabelle VI.

Datum	Urinmenge	Spec. Gewicht	Reaction	Gesamt-N-Ausscheidung	Harnsäure-N	Alloxurkörper-N	Gesamt-Harnsäure	Xanthinbasen-N	Phosphor.-Ausscheidung	Harnsäure-N Xanthinbas.-N	
12. Oct.	1880	1026	s.	24,7934	0,1198	0,3158	0,3593	0,1960	10,27	0,6 : 1	2 Pfund Thymus
13. „	2470	1024	s.	32,5744	0,2109	0,4470	0,6328	0,2361	11,84	0,9 : 1	2 Pfund Thymus
14. „	1880	1030	s.	33,5317	0,2481	0,3974	0,7443	0,1493	12,60	1,6 : 1	1480 g Thymus

Die Fähigkeit des Hundeorganismus, aus Nahrungsnuclein Harnsäure zu bilden, scheint also eine ziemlich unbeschränkte zu sein.

Aber noch ein Anderes zeigen diese Zahlen zur Evidenz. Der Hund hatte, als ich diese letzten Untersuchungen machte, 74 Tage lang je 0,3 g Plumb. acet. bekommen, und es zeigte sich also nach Ablauf dieser Intoxicationsperiode, dass die Nieren selbst noch für das Dreieinhalbfache der unter gewöhnlichen Verhältnissen ausgeschiedenen Harnsäuremengen durchgängig waren. Von einer Einbusse des Permeabilitätsvermögens der Nieren für Harnsäure konnte gewiss nicht die Rede sein.

Bei der grossen Wichtigkeit, die von allen neueren Autoren neben der Harnsäureausscheidung der Ausscheidung der Xanthinbasen beigelegt wird, war es nicht ohne Interesse, auch über diesen Gegenstand experimentelle Resultate beim Hunde zu gewinnen. Ich habe demgemäss in meinen letzten Untersuchungen neben der Harnsäureausscheidung auch die Gesamtausscheidung der Alloxurkörper im Urin bestimmt.

Bekanntlich haben Krüger und Wulff¹⁾ eine exacte Methode für die Bestimmung der Alloxurkörper ausgearbeitet, und von ihnen stammen auch die ersten Bestimmungen beim gesunden Menschen. Nach ihnen wird vom Menschen unter normalen Verhältnissen im Durchschnitt täglich 0,0481 g N in Form von Alloxurbasen ausgeschieden (Alloxurbasen N = Alloxurkörper-N — Harns.-N). Als Durchschnittsverhältniss von Harnsäure-N : Xanthinbasen - N fanden sie auf Grund von 19 Analysen 3,82 : 1 (s. Tabelle).

Kolisch²⁾ bestätigt in seiner kürzlich erschienenen Arbeit „Ueber Wesen und Behandlung der uratischen Diathese“ diese Angaben.

Weintraud³⁾ fand höhere Werthe für die in Form von Alloxurbasen ausgeschiedenen Stickstoffmengen; wir haben es aber bei seinen

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XX.

2) Verlag von Enke. 1895.

3) Berliner klin. Wochenschrift. 1895.

Versuchen gewissermassen mit abnormen Verhältnissen zu thun: denn beide, Alloxurkörper und Harnsäure, wurden nur an den Tagen bestimmt, wo entweder ausschliessliche Fleischkost oder reichliche Thymusnahrung gegeben wurde, mit Ausnahme einer Periode, in der gemischte Kost gegeben wurde; in dieser Periode befand sich aber das Untersuchungsobject offenbar noch unter dem Einfluss der Thymusnahrung, was aus dem Umstande zu schliessen ist, dass hier der niedrigst gefundene Alloxurkörperwerth noch höher ist als der zu Anfang der Untersuchungen, wo ebenfalls gemischte Kost gegeben wurde, grösstest gefundene. (Rechnen wir die spontan ausgefallene Harnsäure noch dazu, so wird dieser Unterschied während der beiden „Normalperioden“ noch grösser.) Aber auch hier macht der N-Gehalt der Xanthinbasen nur einen geringen Bruchtheil des N-Gehalts der gesamten Alloxurkörper aus. Das Verhältniss, in dem Harnsäure-N zu Xanthinbasen-N steht, beläuft sich im Durchschnitt auf 4,7 : 1. (Rechnet man den Stickstoff der spontan ausgefallenen Harnsäure hinzu, so ergibt sich gar ein Verhältniss von 6,5 : 1.)

Die uns hier interessirenden Zahlen aus der Weintraud'schen Tabelle sind folgende:

	Alloxurkörper-N (bei Weintraud Basen-N)	Harnsäure-N	Spontan aus- gefallene Harnsäure	Xanthinbasen-N (nach den Weintraud'schen Zahlen berechnet)
Normaltage (gemischte Kost)	{ 0,3587 0,3440 0,3609	— — —	0 0,067 0,0354	— — —
Thymustage	{ 0,6790 0,7521 0,7263	0,5212 0,6250 0,6170	Spuren 1,4474 1,4700	0,1578 0,1271 0,1093
Normaltage	{ 0,5749 0,4331 0,3720	0,4300 0,3614 0,3214	0,9655 0,2993 0,0220	0,1449 0,0717 0,0479
Fleischtage	{ 0,4890 0,4090 0,4676 0,3796 0,4252	0,3820 — — — 0,3360	0,0250 0 0,2481 0,0422 0,0570	0,1070 — — — 0,0892
Thymustage	{ 0,7388 0,7522 0,9529	0,5807 0,6260 0,8081	0,6322 0,8760 0,2975	0,1581 0,1262 0,1448
Normaltage	{ 0,6595 0,4644 0,4296 0,4074	0,4589 — — —	0,518 0 0 0	0,2006 — — —

Es kommt also, wie die von Krüger-Wulff und Weintraud gefundenen Zahlen zeigen, beim gesunden Menschen der weitaus grössere Theil des Alloxurkörperstickstoffs in Form von Harnsäure zur Ausscheidung.

Unter gewissen pathologischen Verhältnissen tritt hierin eine Veränderung ein. So fand Kolisch bei einem an Pseudoleukämie leidenden Patienten, bei dem die Zahl der rothen Blutkörperchen innerhalb zweier Tage um zwei Millionen im Cubikmillimeter sank, eine sehr grosse Menge von Alloxurbasen-N, während der Harnsäure-N auf ein Geringes reducirt war. Er fand an einem Tage im Urin die Menge des Harnsäurestickstoffs = 0,094, die des Alloxurkörperstickstoffs = 0,311, also die Menge des auf die Basen entfallenden Stickstoffs = 0,217.

Zu ähnlichen Resultaten gelangt Kolisch bei der Untersuchung des Urins von Nierenkranken: der Hauptbestandtheil des Alloxurkörperstickstoffs wird von dem auf die Xanthinbasen entfallenden N geliefert. Er sieht deshalb in der Intactheit der Nieren die Hauptbedingung für die Ausscheidung der Alloxurkörper im normalen Verhältniss von Harnsäure zu Xanthinbasen und hält die Nieren für die Hauptstätte der „Harnsäureprägung“. — Bei der Gicht ist die Ausscheidung der Alloxurkörper nach Kolisch stets vermehrt in Folge vermehrten Nucleinzerfalls. Die Alloxurbasen zeigen eine „eminent giftige“ Eigenschaft, die sich äussert in der Entwicklung einer Nephritis; das allmälige Zustandekommen der letzteren bedingt durch Retention die progressive Abnahme der Harnsäure im Urin während des Verlaufes der Gicht und so indirect den Ausbruch der gichtischen Symptome.

Die ätiologische Bedeutung der Xanthinbasen für die Entwicklung einer Nephritis hat Kolisch experimentell nachgewiesen (er spritzte Meerschweinchen und Kaninchen längere Zeit [1—2 Monate] mit Hypoxanthin und hat in den Nieren dieser Thiere anatomische Veränderungen gefunden); ausserdem bezieht er sich auf die Mittheilungen von Paschkis und Pál, sowie von Filehne und Rachford, welch' letztere eine Reihe von nervösen Erscheinungen, wie Migräne und Epilepsie, in gewissen Fällen für den Ausdruck einer Paraxanthinvergiftung ansehen.

In Hinsicht auf diese Anschauung Kolisch's sind, glaube ich, die von mir gefundenen Xanthinbasenwerthe beim Hunde nicht ohne Bedeutung. Es sind solche Bestimmungen, so weit ich weiss, am Hunde bisher nicht gemacht worden, während Harnsäurebestimmungen wiederholt gemacht wurden, so von Kumagava und Salkowski. Ersterer¹⁾ fand bei einem ca. 50 Pfund schweren Hunde folgende Harnsäurewerthe:

1) Virchow's Archiv. Bd. 113. S. 158.

0,108; 0,107; 0,102; 0,090; 0,095; und bei einem anderen ca. 54 Pfund schweren Hund: 0,087; 0,087; 0,089; 0,091; 0,107; 0,087.

Die von Salkowski gefundenen Werthe¹⁾ bei einem ca. 31 Pfund schweren Hunde sind etwas höher; sie betragen 0,1184; 0,1360; 0,1192; 0,1200; 0,1056; 0,1112; 0,1288; 0,1344; 0,1192; 0,1048. Diese Befunde (namentlich die Salkowski'schen) entsprechen relativ (das Gewicht der einzelnen Hunde in Betracht gezogen!) den bei meinen Hunden constatirten Harnsäurewerthen. Der Durchschnittswerth der Harnsäureausscheidung betrug bei meinem ca. 82 Pfund schweren Hund unter gemischter Kost 0,2665 g (s. Tab. II.). Bei dem kleinen ca. 8—9 Pfund wiegenden Hunde war der grösste gefundene Harnsäurewerth 0,0371 g, der kleinste 0,0069, die meisten Werthe liegen zwischen 0,02 und 0,03.

Wir sehen daraus, dass die Harnsäureausscheidung beim Hunde im Vergleich zu der beim Menschen relativ sehr gering ist.

Um so auffallender ist die im Vergleich zum Menschen enorm hohe Ausscheidung von Xanthinbasen, wie ich sie beim grossen Hunde constatiren konnte. Wir sehen, dass der in Form von Harnsäure ausgeschiedene Stickstoff nur einen geringen Theil des Stickstoffs der Gesamthalloxurkörper ausmacht. Der niedrigste Werth für Xanthinbasen-N beträgt 0,0749, der höchste 0,2108! Der Durchschnitt beläuft sich auf 0,1181 g.

Krüger und Wulff machen den Vorschlag, anzunehmen, dass sich Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Paraxanthin, Heteroxanthin und Carnin mit gleichen Theilen an der Zusammensetzung der Gesamthalloxurbasen betheiligen. Diesem Gemenge würde ein Procentgehalt von 36,215 pCt. N entsprechen. Man kann daraus die absolute Menge von Basen berechnen.

Diese Berechnung auf meinen 40 k schweren Hund angewandt, ergiebt ein tägliches Mittel von 0,3143 g Basen, während Krüger und Wulff nach dieser Berechnung einen täglichen Durchschnitt von 0,1141 g beim gesunden Menschen finden!

Noch deutlicher kommt diese Verschiedenheit in dem Stoffwechsel des Hundes und des Menschen zum Ausdruck, wenn wir sie durch das Verhältniss von Harnsäure-N : Xanthinbasen-N ausdrücken. Der Uebersicht wegen stelle ich die hierher gehörigen Zahlen noch einmal zusammen (s. die Tabelle auf der nächstfolgenden Seite).

Während also beim Menschen die Nucleinderivate zum grössten Theil als Harnsäure im Urin erscheinen, betheiligen sich beim Hunde nach dem aus 26 Analysen erhaltenen Durchschnittsverhältniss Xanthinbasen und Harnsäure mit annähernd gleichen Mengen Stickstoff an der Zusammensetzung der Alloxurkörper.

1) Virchow's Archiv. Bd. 117. S. 570.

Wulff-Krüger Harns.-N Xanthin- basen-N	Weintraud (nach seinen Zahlen be- rechnet) Harns.-N Xanthinbas.-N	Weintraud (die spontan ausgefal- lene Harnsäure mitgerechnet) Harns.-N Xanthinbas.-N	Bei meinem Hunde (Tab. II—VI) Harns.-N Xanthinbas.-N
3,9 : 1	3,3 : 1	3,3 : 1	0,3 : 1
4,6 : 1	4,9 : 1	8,7 : 1	1,1 : 1
2,6 : 1	5,6 : 1	10,1 : 1	0,8 : 1
7,6 : 1	2,9 : 1	5,2 : 1	0,7 : 1
3,4 : 1	5,0 : 1	5,5 : 1	0,9 : 1
2,9 : 1	6,8 : 1	6,9 : 1	0,5 : 1
4,9 : 1			1 : 1
2,1 : 1	3,6 : 1	5,0 : 1	1,3 : 1
2,5 : 1	4,9 : 1	7,3 : 1	0,9 : 1
3,7 : 1	5,6 : 1	6,3 : 1	1,2 : 1
3,7 : 1	im Mittel 4,7 : 1	im Mittel	1,3 : 1
4,2 : 1		6,5 : 1	0,6 : 1
3,1 : 1			1,2 : 1
2,9 : 1			1,4 : 1
4,3 : 1			0,9 : 1
3,9 : 1			3,1 : 1
5,6 : 1			1,2 : 1
3,1 : 1			1,2 : 1
3,6 : 1			1,6 : 1
im Mittel			1,3 : 1
3,82 : 1			0,9 : 1
			0,6 : 1
			0,5 : 1
			0,6 : 1
			0,9 : 1
			1,6 : 1
			im Mittel 1 : 1

Mit diesen im Hundeurin constatirten relativ enormen Mengen von Xanthinbasen stimmt ein anderes Versuchsergebniss, das ich an dem grossen Hunde gewonnen, sehr gut überein. Ich habe nämlich zweimal das Blut desselben auf Harnsäure untersucht, nachdem ihm vorher grössere Mengen von Kalbsthymus gegeben waren.

Das erste Mal wurden dem Hunde aus der Femoralis des rechten hinteren Beines 199 ccm Blut entnommen. Dasselbe wurde enteiweissst und die Harnsäurebestimmung nach Ludwig-Salkowski gemacht. Am Abend vorher war dem Hunde um 9 Uhr 1¹/₄ Pfund Thymus gegeben und am nächsten Morgen um 5 Uhr weitere 3³/₄ Pfund. Um 9 Uhr morgens wurde die Operation gemacht, an die sich sogleich die Harnsäurebestimmung anschloss. Ich konnte trotz der exactesten Ausführung der Bestimmung keine Harnsäure nachweisen.

Etwa 14 Tage später wurden dem Hunde abermals aus der Femoralis des linken hinteren Beines 198 ccm Blut entnommen und mit diesem die Harnsäurebestimmung

gemacht. Ausserdem machte ich, nachdem ich das enteiusste Blut auf 810 ccm Blut eingedampft hatte mit 210 ccm dieser Menge eine Xanthinbasenbestimmung. Ich will bemerken, dass das Eiweiss vollständig entfernt war; denn die Prüfung einer Probenmenge mit Ferrocyankalium und Essigsäure fiel negativ aus. Der Hund hatte am Abend vorher um 9 Uhr 1 Pfund Thymus bekommen und am Morgen der Operation um 5 Uhr weitere $\frac{3}{4}$ Pfund. Um 10 Uhr wurde die Operation gemacht. Bei der Xanthinbasenbestimmung, die nach Krüger ausgeführt wurde, fiel ein ziemlich reichlicher Kupferoxydulniederschlag zu Boden, in welchem ich nach Kjeldahl den Stickstoff bestimmte. Nach Abzug des auf das Filter entfallenden Stickstoffs (0,004 g nach früheren Bestimmungen) erhielt ich eine Stickstoffmenge von 0,0224 g (auf 198 ccm Blut berechnet!). Diese Stickstoffmenge in der oben genannten Weise auf die absolute Menge von Xanthinbasen umgerechnet ergibt 0,0672 g. Setzen wir die Menge des Blutes beim Hunde nach Analogie des Menschen etwa $= \frac{1}{13}$ des Körpergewichtes, so würde sich die Menge unseres ca. 82 Pfund schweren Hundes auf etwa drei Liter belaufen. Es wären also in der Gesamtmenge des Blutes entfallen an Xanthinbasen-Stickstoff $\frac{1000 \cdot 0,0224}{198} \cdot 3 = 0,3393$ an absoluter Menge von Xanthinbasen $\frac{1000 \cdot 0,0672}{198} \cdot 3 = 1,0182$.

Die Harnsäurebestimmung fiel auch diesmal negativ aus.

Diese Befunde entsprechen dem Ergebniss der Xanthinbasen- und Harnsäurebestimmung im Urin: Im Blut keine Harnsäure nachzuweisen, wohl aber grosse Mengen von Xanthinbasen; im Urin ebenso relativ hohe Mengen von Xanthinbasen und nur geringe Mengen von Harnsäure.

Die Alloxurkörperbestimmungen beim Hunde bedürfen dringend der Wiederholung. Sollten neue Untersuchungen dieselben Resultate zeitigen, so lassen sich dieselben kaum mit der von Kolisch vertretenen Theorie vereinigen. Denn nach derselben müssten eigentlich alle Hunde an Nephritis erkranken.

Fasse ich nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammen, so komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Auf Grund des in der Litteratur vorliegenden Materials, sowie auf Grund der von mir berichteten neuen Fälle, kann an den festen Beziehungen zwischen Bleiintoxication und Gicht nicht mehr gezweifelt werden.

2. Es ist wahrscheinlich, dass das Blei allein ohne Mitwirkung anderer ätiologischer Momente im Stande ist, Gicht zu machen.

3. Die Bleiintoxication hat auf die Ausscheidung der Harnsäure keinen Einfluss. Die gichtmachende Wirkung des Bleies ist also nicht durch eine Harnsäureretention und eine davon abhängige Anstauung der Harnsäure zu erklären. Der Umstand, dass sich bei bleikranken Menschen abnormer Weise Harnsäure im Blute befindet, ist nur durch eine Hyperproduction der Harnsäure zu erklären. In welcher Weise das Blei zu derselben beiträgt, lässt sich vor der Hand nicht ent-

scheiden. Das Blei ist wahrscheinlich im Stande, „Gichtnecrosen“ zu erzeugen.

4. Um die Gicht zum Ausbruch zu bringen, bedarf es einer sehr langen Intoxicationsperiode.

5. Der klinische Verlauf der Bleigicht zeigt gegenüber dem Verlauf der gewöhnlichen Gicht einige Besonderheiten:

- a) Der erste Anfall erfolgt in der Regel in einem relativ jugendlichen Alter.
- b) Die Bleigicht hat die Tendenz, sich in kurzer Zeit mit grosser Schnelligkeit über viele Gelenke des Körpers zu verbreiten.
- c) Die Localisation der Gelenkaffectionen zeigt einen besonderen Character dadurch, dass häufig Gelenke ergriffen werden, die bei der gewöhnlichen Gicht nie oder nur äusserst selten befallen werden.
- d) Die Neigung zu Tophusbildung und deformativen Processen ist bei der Bleigicht eine viel ausgeprägtere als bei der gewöhnlichen Gicht.

6. Die Prognose der Bleigicht ist stets infausta.

7. Die Untersuchung des Urins eines Hundes ergab, dass der Xanthinbasenstickstoff ungefähr die Hälfte des Stickstoffs der Alloxurkörper betrug. Im Blute dieses Hundes waren nach Thymusfütterung Xanthinbasen, aber keine Harnsäure nachweisbar.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Leyden meinen ehrerbietigsten Dank zu sagen für das gütige Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat. Herrn Oberarzt Dr. Klemperer spreche ich meinen herzlichsten Dank aus für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielfachen Rathschläge, die er mir ertheilt hat.

V.

Stoffwechselversuch an einem Gichtkranken.

Von

Dr. **E. Schmoll.**

Der Stoffwechselversuch, den ich auf Veranlassung des Herrn Privatdoc. Dr. Klemperer an einem Gichtkranken anstellte, sollte einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen darbieten:

1. Wie verhält sich die Stickstoffbilanz bei Gicht? Besteht wirklich bei genügender Calorienzufuhr eine Retention von N, wie es die Versuche von Vogel ergeben hatten?

2. Wie verhält sich insbesondere die N-Ausscheidung unter dem Einfluss von Thyreoidinpräparaten? Bekanntlich steigern diese oft die N-Umsetzung. Ist eine solche Steigerung der N-Ausscheidung auch bei dem Gichtkranken nach Thyreoideazufuhr zu bemerken?

3. Ist eine Harnsäureretention bei dem Gichtkranken nachweisbar? Diese Frage dachten wir dadurch zu entscheiden, dass wir den Kranken durch Thymusfütterung unter die Bedingungen gesteigerter Harnsäurebildung versetzten und nun feststellten, ob die Harnsäureausscheidung danach ebenso hohe Werthe erreichte, wie bei Gesunden.

4. Wie hoch ist die Menge der ausgeschiedenen Alloxurkörper und welches ist das Verhältniss zwischen Harnsäure und Xanthinbasen? Diese Frage war von besonderem Interesse, da erst in neuester Zeit die Möglichkeit gegeben ist, die gesammten Alloxurkörper quantitativ zu bestimmen und also die bisherigen Kenntnisse, welche in einseitiger Weise die Harnsäure betrafen, zu ergänzen.

Der Gang der Untersuchung war folgender: Ich selbst wog dem Patienten täglich seine Nahrung ab und theilte sie demselben mit. Der N-Gehalt der Nahrung wurde öfters durch Analysen bestimmt und aus den gut übereinstimmenden Werthen ein Mittelwerth für die Berechnung genommen. Der N-Gehalt der Milch wurde täglich bestimmt. Nahrungsmittel, welche von der Küche in zu inconstanter Zusammen-

setzung geliefert werden, wie z. B. der Kaffee, wurden von mir selbst jeden Tag genau gleich hergerichtet. Die Zubereitung des roh gelieferten, in seiner Zusammensetzung sehr constanten Schabefleischs erfolgte unter meiner Aufsicht.

Der Urin wurde täglich von 7 Uhr bis 7 Uhr des folgenden Tages gesammelt; die Bestimmung des N im Urin erfolgte nach der Kjeldahl-Argutinsky'schen Methode, wie sämtliche N-Bestimmungen; die Analysen wurden immer doppelt angefertigt und aus den gut übereinstimmenden Analysen ein Mittelwerth berechnet. Die Harnsäurebestimmungen wurden so ausgeführt, dass nach der Salkowski-Ludwig'schen Methode verfahren wurde bis zur Gewinnung des Silberniederschlags; dieser wurde dann in der Dunkelkammer zur Vermeidung einer eventuellen Zersetzung durch das Licht so lange ausgewaschen, bis das Waschwasser des Niederschlags Lakmuspapier nicht mehr bläute. Es wurde dann das ganze Filter mitsamt dem Niederschlage verbrannt und der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt, selbstverständlich wurde der N-Gehalt des immer gleich grossen Filters in Abrechnung gebracht.¹⁾ Es lässt sich dann durch Multiplication mit 3 leicht der Harnsäurewerth ermitteln. Die Xanthinbasen wurden nach Krüger bestimmt, die Phosphorsäure durch Titrirung mit essigsaurer Uranlösung; als Indicator diente Ferrocyankalium.

Die Bearbeitung des Koths geschah nach allgemein üblichen Methoden; an einem Tage (17./18.) wurde der Koth von einem Wärter aus Versehen weggeschüttet; es ist dafür der Werth der übrigen Tage als Mittel zur Berechnung eingesetzt worden.

Der Patient, an dem der Stoffwechselversuch angestellt wurde, war der 50jähr. Kornträger Simke, aufgenommen am 28. Juli 1895.

Aus der Familienanamnese und von früheren Krankheiten ist nichts Besonderes zu erwähnen; 1885 zeigte sich zum ersten Male eine Anschwellung der beiden Fussgelenke; kurze Zeit nachher localisirte sich die Entzündung zuerst in dem einen, dann in dem anderen Metatarsophalangealgelenk; Patient schildert sehr ausführlich, wie er plötzlich Nachts mit brennenden Schmerzen im Metatarsophalangealgelenk erwachte, wie die Schmerzen sich bald zu einer unerträglichen Höhe steigerten, so dass Morphiuminjectionen nöthig wurden, um dann gegen das Morgengrauen für den Verlauf des Tages zu remittiren. 1886 erfolgte der zweite Anfall, 1890 der dritte, 1893 der vierte; in allen diesen Anfällen war das Metatarsophalangealgelenk der grossen Zehen ergriffen; die Erscheinungen gingen aber bald auf andere Gelenke über, und es nahm die Acuität der Anfälle ab, um allmählig den Charakter der chronischen Gicht anzunehmen. In der Zwischenzeit will er viermal an Asthmaanfällen gelitten haben; er erwachte Nachts plötzlich mit furchtbarer Athemnoth und sah sich genöthigt, sich ans offene Fenster zu stellen. Seit 3 Jahren sind diese Asthmaanfälle verschwunden.

Seit 3 Wochen Schmerzen im 3. rechten Metatarsophalangealgelenk.

Bald nachher schwoll das rechte Kniegelenk und Fussgelenk an, seit mehreren Tagen sind die Schmerzen heftiger geworden, und Patient sucht deshalb die Charité auf.

Patient ist 50 Jahre alt, ziemlich kräftig gebaut; an den inneren Organen ist nichts Besonderes nachzuweisen; Urin ohne Zucker und ohne Eiweiss; auf das letztere wurde während der ganzen Untersuchung geachtet; es konnte jedoch niemals nachgewiesen werden. Auch im centrifugirten Urin sind keine Bestandtheile nachzuweisen, welche auf eine Nierenerkrankung hinweisen würden. Die Kniegelenke sind beiderseits angeschwollen; ebenso sind beide Metatarsophalangealgelenke der Zehen stark deformirt. An der linken Ohrmuschel ein erbsengrosser, schmerzloser Tophus.

Ich gebe nachstehend nun die Tabellen über den Stoffwechselversuch.

1) Nach der von Ebstein vorgeschlagenen Modification.

Tabelle I. Nahrungsaufnahme.

Datum.	Schabe- fleisch.	Brod.	Milch.	Butter.	Kaffec.	Schrippen.	Thy- mus.	Thyreoida- tabletten.
6./7. August	85	200	2000	80	500	136	—	
7./8. "	"	"	"	"	"	"	—	
8./9. "	"	"	"	"	"	"	—	
9./10. "	"	"	"	"	"	"	—	
10./11. "	"	"	"	"	"	"	—	
11./12. "	"	"	1500	"	"	"	—	
12./13. "	"	"	"	"	"	"	—	
13./14. "	"	"	"	"	"	"	—	
14./15. "	"	"	"	"	"	"	—	
15./16. "	"	"	"	"	"	"	—	
16./17. "	"	"	"	"	"	"	—	
17./18. "	"	"	"	"	"	"	—	
18./19. "	"	"	"	"	"	"	—	2
19./20. "	"	"	"	"	"	"	—	2
20./21. "	"	"	"	"	"	"	—	3
21./22. "	"	"	"	"	"	"	—	3
22./23. "	"	"	"	"	"	"	—	4
23./24. "	"	"	"	"	"	"	—	
24./25. "	"	"	"	"	"	"	—	
28./29. "	—	"	"	"	"	"	460	
29./30. "	—	"	"	"	"	"	"	
30./1. Septbr.	—	"	"	"	"	"	"	
1./2. "	—	"	"	"	"	"	416	

Tabelle II.

Datum.	Nahrung.		Körper- gewicht.	Urinmenge	Spec. Gewicht.	N.	P ₂ O ₅ .	Harnsäure.	Xanthin- basen-N.	Koth- menge.	Koth-N.	Koth + Urin-N.	N-Bilanz.
	Ges.-N.	Ca- lorien.											
6./7. Aug.	17,36	2502,5	74,5	1695	1014	12,253	—	0,6219	0,052	—	—	—	—
7./8. "	17,45	"	—	1950	1012	12,775	—	0,5717	—	—	1,790	14,565	+ 2,80
8./9. "	17,70	"	—	1640	1010	11,796	2,6672	0,590	0,0711	—	"	13,586	+ 4,11
9./10. "	17,98	"	—	2060	"	12,055	2,533	0,6036	0,0548	—	"	13,845	+ 4,14
10./11. "	17,70	"	74,5	1785	1016	11,945	2,499	0,5736	—	—	"	13,735	+ 4,07
11./12. "	15,44	2169,5	—	1310	1018	11,438	2,1615	0,4951	—	—	"	13,23	+ 2,21
12./13. "	15,03	"	—	985	1022	9,525	1,970	—	0,2259*	—	"	11,315	+ 3,72
13./14. "	14,90	"	—	1160	1020	10,231	2,2791	0,5508	0,0794	—	"	12,02	+ 2,82
14./15. "	15,11	"	—	1030	1019	8,2689	1,8849	0,459	0,0594	—	"	10,06	+ 5,05
15./16. "	14,90	"	—	1290	1015	9,071	2,195	0,425	0,044	—	"	10,16	+ 4,74
16./17. "	15,48	"	—	1335	1017	11,571	2,8969	0,5796	—	—	"	13,361	+ 2,12
17./18. "	15,11	"	74,0	1490	1016	9,929	2,533	0,6186	0,0223	—	1,807	11,736	+ 3,37
18./19. "	15,32	"	—	1470	1019	11,5248	2,7048	0,5574	0,0945	—	"	13,331	+ 1,99
19./20. "	15,53	"	—	1035	1021	9,940	2,4529	0,5157	0,069	—	"	11,810	+ 3,72
20./21. "	15,49	"	—	1220	1016	11,136	2,2814	0,5511	0,0791	—	"	12,943	+ 2,55
21./22. "	15,28	"	—	1015	1023	11,2259	2,3741	0,5853	0,0401	—	"	13,063	+ 2,22
22./23. "	14,99	"	—	720	1024	10,342	1,7352	0,4482	0,107	—	2,262	12,604	+ 2,39
23./24. "	14,97	"	—	835	"	11,0387	2,343	0,5604	0,0784	—	"	13,301	+ 1,67
24./25. "	14,97	"	73,0	1115	1023	12,394	2,331	0,6122	0,0713	—	"	14,656	+ 0,33
28./29. "	29,02	2913,3	—	1950	1019	11,684	2,281	0,9039	—	—	2,486	14,17	+ 14,85
29./30. "	29,14	"	—	"	1018	15,725	3,744	1,1976	0,0535	—	"	18,21	+ 10,93
30./31. "	29,02	"	—	1710	"	17,173	3,813	1,338	0,0333	—	"	19,65	+ 9,37
31./1. Sept.	27,64	2876,4	74,5	2010	1021	16,6026	4,231	1,3719	0,019	—	"	19,08	+ 8,55

*) Plus Harnsäure-N.

Gehen wir nun zu einer Besprechung der Versuchsergebnisse über.

I. Das Verhalten der Stickstoffbilanz.

Die tabellarische Gegenüberstellung der N-Aufnahme und Ausscheidung zeigt, dass eine ganz beträchtliche Retention von N stattgefunden hat. Die durchschnittliche Zurückhaltung betrug in den ersten 4 Tagen $3,78 \text{ g N} = 111,1 \text{ g Muskelfleisch}$.

Tabelle III. N-Bilanz vom 7./8. bis zum 16./17. August.

	Einnahme von N.	Ausgabe von N in Harn u. Koth.	N-Bilanz.
7./8. August.	17,45	14,565	+ 2,80
8./9. „	17,70	13,586	+ 4,11
9./10. „	17,98	13,844	+ 4,14
10./11. „	17,70	13,735	+ 4,07
11./12. „	15,44	13,23	+ 2,21
12./13. „	15,03	11,315	+ 3,72
13./14. „	14,90	12,02	+ 2,82
14./15. „	15,11	10,06	+ 5,05
15./16. „	14,90	10,16	+ 4,74
16./17. „	15,48	13,361	+ 2,12

Als die N-Einfuhr beträchtlich herabgesetzt wurde, fand gleichwohl noch N-Retention statt; dieselbe betrug jetzt im Durchschnitt $3,11 \text{ g N} = 91 \text{ g Muskelfleisch}$.

Es liefert also der Versuch eine vollkommene Bestätigung der Versuche Vogel's. Worauf aber die N-Retention beruht, darüber bin ich nicht in der Lage Sicheres zu sagen. Es ist sehr wenig wahrscheinlich, dass ein Eiweissansatz stattgefunden hat; das Fallen des Körpergewichts spricht zu sehr dagegen. Es kann sich möglichenfalls um Retention von Stoffwechsel-Endproducten handeln.

Besonders erwähnen muss ich, dass in den letzten Versuchstagen Oedeme auftraten. Aber sie waren nicht gross genug, um die N-Retention erklären zu können.

Nehmen wir an, dass Oedeme etwa einen Eiweissgehalt von 6 pCt., also einen N-Gehalt von 0,9—1,0 pCt. besitzen, so müsste während dieser Tage, entsprechend einer N-Retention von 35,78 g, sich Oedemflüssigkeit in der Menge von 3500 g gebildet haben, was sich direct sowohl durch die klinische Beobachtung, wie auch durch die Wägung widerlegen lässt.

Durch diese Oedeme wird uns auch die Frage nahegelegt, ob dieselben durch entzündliche Vorgänge oder durch eine complicirende Nephritis bedingt seien. Wir möchten dieselben als entzündliche betrachten, da sie sich auf die Umgebung der ergriffenen Gelenke beschränkten, und da für eine Erkrankung der Nieren keine Anhaltspunkte vorhanden waren: bei täglicher Untersuchung fand sich niemals Eiweiss im Urin,

ebenso waren keine Folgeerscheinungen an Herz und Gefässen nachweisbar. Es lässt sich dadurch natürlich das Vorhandensein einer Nierenschrumpfung nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen: es lässt sich eben nur sagen, wie dies auch Vogel gethan hat, dass für Annahme einer Nephritis keine genügenden Anhaltspunkte vorhanden sind.

II. Die N-Ausscheidung unter der Thyreoideafütterung und unter Thymusnahrung.

Wir reichten zuerst während zweier Tage je 2 Tabletten (englischen Fabrikats), dann an 2 weiteren je 3, dann je an einem Tage 4 Pastillen, wurden dann aber durch Erscheinungen von Thyreoidismus, wie sehr intensive Kopfschmerzen, allgemeines körperliches und geistiges Missgefühl etc., gezwungen, den Versuch abubrechen. Ich möchte nur hier kurz bemerken, dass die Tabletten aus dem gleichen Glase bei mehreren anderen Personen verfüttert wurden, und dass sie sonst nie Erscheinungen von Thyreoidismus hervorgerufen haben; es scheint also nicht an der Güte des Präparats allein zu liegen, wie dies Lanz jüngst gemeint hat, sondern es scheinen hierbei individuelle Dispositionen eine Rolle zu spielen.

Sehen wir nun, wie sich die N-Ausscheidung an diesen Tagen gestaltete (s. Tabelle IV); der N-Gehalt der Thyreoideatabletten beträgt 0,0113 g, kann also für die Aufstellung der N-Bilanz nicht in Frage kommen.

Tabelle IV.

	Einnahmen.	Thyreoideapastillen.	N in Harn u. Koth.	N-Bilanz.
17./18. August.	15,11	2	11,316	+ 3,37
18./19. „	15,32	2	13,331	+ 1,99
19./20. „	15,53	3	11,810	+ 3,72
20./21. „	15,49	3	12,943	+ 2,55
21./22. „	15,28	4	13,063	+ 2,22
22./23. „	14,99	—	12,604	+ 2,39
23./24. „	14,97	—	13,301	+ 1,67
24./25. „	14,97	—	14,656	+ 0,33

Unter dem Einfluss der Thyreoidea war die N-Retention folgende: Es wurden an 5 Tagen 13,85 N zurückgehalten = 86,5 g Eiweiss = 402 g Muskelfleisch, pro Tag durchschnittlich 2,77 g N = 17,3 Eiweiss = 80,4 Muskelsubstanz; das Körpergewicht sank aber auch in dieser Periode um 1 kg, sodass wieder nur, wie in den früheren Perioden, eine N-Retention vorhanden ist. Allerdings war dieselbe gegenüber dem Durchschnitt der früheren Tage geringer; es brauchte dies jedoch nicht direct auf den Einfluss der Thyreoidea zurückgeführt zu werden, da Vogel nachgewiesen hat, dass gegen das Ende der Versuche, d. h. nach genügend langer Zeit einer constanten N-Zufuhr der Körper die Tendenz zeigte, mit dem eingeführten N sich ins Gleichgewicht zu setzen (s. besonders Fall III von Vogel l. c. S. 521).

In der That zeigt die Beobachtung der Nachperiode vom 22./23. bis 24. 25. August, dass die N-Retention auch ohne den Einfluss der Thy-

recoidea im Abnehmen war, sodass am 24./25. August ein annäherndes N-Gleichgewicht (+ 0,33) bestand.

Es wurde nun der Versuch für 3 Tage abgebrochen, am 28./29 August aber wieder mit Fütterung von Thymus aufgenommen. Es bekam der Kranke an diesen Tagen eine Nahrung von durchschnittlich 29 g N; er beantwortete nun diese erhöhte N-Zufuhr mit einer ausserordentlichen Retention von N (s. Tab. V).

Tabelle V.

	N-Zufuhr.	N-Ausfuhr in Urin u. Koth.	N-Bilanz.
28./29. August.	29,02	14,17	+ 14,85
29./30. „	29,14	18,21	+ 10,93
30./31. „	29,02	19,95	+ 9,37
31./1. September	27,64	19,08	+ 8,55

Es wurden an diesen 4 Tagen insgesamt 43,7 N retinirt = 262,1 Eiweiss = 1284,8 Muskelsubstanz, pro Tag 10,9 N = 65,5 Eiweiss = 321,2 Muskelfleisch. Es sind dies ganz enorme Mengen; in der That trat auch eine Steigerung des Körpergewichts um 1,5 kg ein. Ob freilich das gesammte retinirte N zum Ansatz gekommen ist, muss dahingestellt bleiben.

III. Die Ausnützung der Nahrung.

Was die Ausnützung der Nahrung betrug, so war dieselbe folgende:

In der ersten Periode stand einer N-Einfuhr von 161,67 g eine Ausfuhr von 16,11 g N im Koth gegenüber, also ein Verlust von 10,03 pCt., in der zweiten Periode einer Einfuhr von 76,73 g N eine Ausfuhr von 9,035, entsprechend einem procentischen Verluste von 11,8; in dritten Periode betrug die Einnahme an N 44,93, der Verlust durch den Koth 6,786 g, entsprechend 15,1 pCt.; allerdings bestanden in dieser Periode leichte Durchfälle, sodass die verschlechterte Resorption der Nahrung sehr wohl zu erklären ist. In der Periode mit Thymusfütterung bei einer Darreichung von 114,82 g N waren im Koth 9,944 g N, d. h. ein Procentverlust von 8,65.

Es war also die Resorption in den Perioden, wo eine normale Darmthätigkeit vorhanden war, eine den normalen Durchschnittswerth übersteigende; ein ähnliches Verhältniss war auch in den Versuchen von Vogel vorhanden, was Vogel veranlasst, nicht eine verschlechterte Resorption anzunehmen, sondern den Abfluss der N-haltigen Darmsäfte für erhöht zu halten. Diese Ansicht erscheint auch nur sehr wahrscheinlich, nachdem die Untersuchungen der letzten Jahre dargethan haben, dass der N-Gehalt der Fäces nicht allein unresorbirtem Eiweiss entstammt, sondern zum grösseren Theil den absterbenden Darmepithelien.

IV. Das Verhalten der Phosphorsäure-Ausscheidung.

In unseren Versuchen wurde auch das Verhalten der Phosphorsäure untersucht. An Untersuchungen über die P_2O_5 -Ausscheidung bei Gicht

liegen Beobachtungen von Bouchard¹⁾ und Ebstein²⁾ vor. Dieselben fanden die Werthe für dieselben, abgesehen von besonderen Complicationen, normal, ebenso war das Verhältniss der P_2O_5 zum N ein normales.

In den Werthen, welche ich erhalten habe, tritt der Parallelismus zwischen P_2O_5 und N-Ausscheidung sehr deutlich hervor. Weitgehende Schlüsse aus diesem Verhalten zu ziehen, halte ich nicht für erlaubt, da ein genauer P_2O_5 -Stoffwechsel nicht ausgeführt und da das Verhältniss von P_2O_5 : N ein zu wechselndes ist, um weitere Erwägungen darauf aufzubauen.

Speciell schien es mir interessant das Verhalten der P_2O_5 in Bezug auf die Frage einer complicirenden Granularatrophie zu prüfen. Fleischer³⁾ hat bekanntlich gezeigt, dass die Nieren in erkranktem Zustand viel schneller undurchlässig werden für die P_2O_5 als für den N und dass der Nephritiker bedeutende Mengen derselben retinirt.

Es sind in unserem Falle die Werthe für die betreffende Ernährung als durchaus normale zu betrachten, und es vermögen die Zahlen, wenn sie mir auch nicht durchaus beweiskräftig erscheinen, doch die Annahme einer complicirenden Nephritis sehr unwahrscheinlich zu machen. Speciell antwortete der Organismus auf Zufuhr von phosphorsäurereicher Nahrung mit einer durchaus normalen Erhöhung der Ausfuhr, viel schneller als sich die N-Ausfuhr der N-Einfuhr anpasste (28./29.—31./1., s. Tab.).

Es spricht dieses Verhalten mit grosser Wahrscheinlichkeit gegen eine complicirende Nephritis.

V. Das Verhalten der Harnsäureausscheidung, insbesondere unter Thymusernährung.

Die Harnsäuremengen, welche der Gichtkranke ausschied, schwanken zwischen 0,42 und 0,62. Das sind Werthe, die mässig hoch sind, aber bei einem Menschen, der mit $1\frac{1}{2}$ bis 2 l Milch und wenig Fleisch ernährt wird, durchaus der Norm entsprechen. Auch das Verhältniss von Gesamt-N und Harnsäure-N sei noch angeführt, obwohl wir auf dasselbe kein grosses Gewicht legen dürfen; es schwankt von 41—47, ist also durchaus normal.

Es ist also hiernach kaum wahrscheinlich, dass unser Patient in seinem Körper Harnsäure retinirt hatte. Dass der Patient im Stande war, weit grössere Mengen Harnsäure auszuscheiden, zeigte sich in ganz

1) Les maladies par ralentissement de la nutrition. p. 271.

2) Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. S. 253.

3) Fleischer, Zur Lehre von den Nierenkrankheiten. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 29. S. 129.

eclatanter Weise, als ihm Thymus als Nahrung geboten wurde, deren hoher Nucleingehalt bekanntlich die Harnsäurebildung sehr steigert. Es sei gestattet, die Harnsäurewerthe der Thymustage hier nochmals aufzuführen:

Eingenommen:	Ausgeschieden:
460 g Thymus,	0,9039 g Harnsäure,
460 „ „	1,1916 „ „
460 „ „	1,338 „ „
416 „ „	1,3719 „ „

Wir möchten diesem Versuchsergebniss eine weittragende principielle Bedeutung beimessen. Zeigt es doch, dass ein an chronischer Gicht Leidender im Stande ist, ausserordentlich grosse Mengen Harnsäure durch die Nieren auszuscheiden. Es ist danach die Ueberlegung nahegelegt, dass die Abscheidung der Harnsäure in die nekrotisirten Gewebspartien nicht sowohl auf einer Anstauung im Blut beruhen kann — denn die Nieren sind ja im Stande, grosse Mengen der Harnsäure zu eliminiren —, sondern dass es sich, wie dies Klemperer nachdrücklich betont hat, wahrscheinlich um chemische Affinität zwischen gichtisch nekrotisirtem Gewebe und Harnsäure handelt.

VI. Die Ausscheidung der Alloxurkörper und das Verhältniss von Harnsäure zu Alloxurbasen.

In der folgenden Tabelle sind die erhaltenen Resultate zusammengestellt.

Tabelle VI.

Datum.	Gesamt-N.	Alloxur-N.	Harns.-N.	Xanthin-basen-N.	Harns.-N zu X.-N.
8./9. August	11,796	0,2677	0,1966	0,0711	2,7 : 1
9./10. „	12,055	0,256	0,2012	0,0548	3,6 : 1
10./11. „	11,945	—	0,1912	—	—
11./12. „	11,438	—	0,165	—	—
12./13. „	9,525	0,2259	—	—	—
13./14. „	10,231	0,2630	0,1836	0,0794	2,3 : 1
14./15. „	8,268	0,207	0,15	0,057	2,6 : 1
15./16. „	9,071	0,186	0,1417	0,0457	3,1 : 1
16./17. „	11,5171	—	0,1932	—	—
17./18. „	9,929	0,2285	0,2062	0,0223	9,2 : 1
18./19. „	11,524	0,2803	0,1858	0,0945	1,9 : 1
19./20. „	9,940	0,2409	0,1719	0,0690	2,5 : 1
20./21. „	11,136	0,2625	0,1837	0,0788	2,3 : 1
21./22. „	11,2259	0,2352	0,1951	0,0401	4,8 : 1
23./24. „	11,0387	0,2652	0,1868	0,0784	2,4 : 1
24./25. „	12,394	0,2754	0,2041	0,0713	2,8 : 1
28./29. „	11,684	—	0,3013	—	—
29./30. „	15,725	0,4527	0,3992	0,0535	7,4 : 1
30./31. „	17,173	0,4793	0,446	0,0333	13,4 : 1
31./1. Sept.	16,6026	0,4763	0,4573	0,0190	24 : 1

Es zeigt sich ein durchaus normales Verhalten der Alloxurkörper-Ausscheidung. Eine Erhöhung derselben besteht keinesfalls. Das Verhältniss zwischen Harnsäure und Xanthinbasen muss ebenfalls als normal bezeichnet werden, wenn wir die von Krüger-Wulf, Weintraud, Umber festgestellten Zahlen zum Maassstab nehmen.

Die Feststellung dieser Thatsache erscheint von besonderem Werth mit Rücksicht auf eine neuerdings von Kolisch ausgesprochene Meinung, dass bei der Gicht die Alloxurkörper-Ausscheidung erhöht sei. Ohne an dieser Stelle in eine ausführliche Würdigung der von Kolisch entwickelten Theorie der Gicht einzugehen, möchte ich doch hervorheben, dass die von mir erhobenen Thatsachen der Hypothese von Kolisch direct widersprechen. Dieser meint, die Vermehrung der Xanthinbasen (bei verminderter Harnsäurebildung) verursache die Gichtnekrosen und Entzündungen. In meinem Falle sehen wir einen Patienten an heftiger gichtischer Entzündung mehrerer Gelenke leiden, ohne dass eine Vermehrung der Xanthinbasen zu bemerken gewesen wäre.

Die wesentlichen Resultate des von mir angestellten Stoffwechselversuches an einem Gichtkranken fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Es bestand tagelang eine beträchtliche Stickstoffretention.
2. Dieselbe wurde durch 4tägige Darreichung von Thyroideapräparaten vermindert, aber nicht aufgehoben.
3. Die Harnsäureausscheidung war normal; eine Retention von Harnsäure war nicht wahrscheinlich. Durch Darreichung von Thymus wurde die Ausscheidung der Harnsäure wie bei Gesunden sehr beträchtlich gesteigert.
4. Die Ausscheidung der Alloxurkörper war nicht erhöht; das Verhältniss von Harnsäure und Alloxurbasen war normal.

Am Schluss verfehle ich nicht, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Leyden für das wohlwollende Interesse, welches er dieser Arbeit entgegenbrachte, sowie Herrn Priv.-Doc. Dr. Klemperer für die Anregung und Förderung derselben bestens zu danken.

VI.

Ueber Leukocytose und Blutalkalescenz.

Von

Dr. **L. Caro.**

Im vergangenen Jahre erschienen zwei Mittheilungen von Löwy und Richter, welche für die Pathologie der Infectiouskrankheiten von weitgehender Bedeutung zu sein schienen. Die Autoren berichteten zuerst¹⁾, dass sie durch künstliches Fieber die Pneumokokkeninfection der Kaninchen geheilt hätten. Ebenso erzielten sie Heilwirkungen durch Injection von Gewebssäften und albumoseartigen Körpern, insbesondere Spermin. In einer zweiten Arbeit²⁾ theilten sie mit, dass diejenigen Mittel, welche Hyperleukocytose erzeugten, bei Kaninchen eine vorübergehende, jedoch bis zu einigen Stunden währende, nicht selten beträchtliche Erhöhung der Alkalescenz des Blutes hervorriefen. Löwy und Richter sind geneigt, das Verhalten der Leukocytose und der Blutalkalescenz in bestimmte Beziehungen zu setzen, indem unter gewissen Umständen ein stärkerer Zerfall von Leukocyten Alkalescenzserhöhung des Blutes herbeiführt. Die Autoren betrachten beide Erscheinungen als Aeusserungen der Widerstandskraft des Organismus gegenüber bakteriellen Infectionen.

Diese Mittheilungen waren geeignet, ein gewisses Aufsehen hervorzurufen. Wenn es wirklich leicht gelingt, durch Injection chemischer Substanzen Erhöhung der Blutalkalescenz hervorzurufen und wenn durch diese der Organismus in die Lage gebracht wird, bakteritischer Infectionen Herr zu werden, so lag nichts näher, als die Anwendung solcher Substanzen bei der Behandlung acuter Infectiouskrankheiten ins Auge zu fassen.

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1895. No. 15.

2) Ebenda. No. 33.

Abgesehen aber von dem praktisch-therapeutischen Interesse, kam den erwähnten Mittheilungen eine hohe theoretische Bedeutung zu. Um nur einige der in Frage kommenden Gesichtspunkte hervorzuheben, so war es bisher experimentell immer nur gelungen, Ansäuerung des Blutes hervorzurufen und zwar durch solche Mittel, welche die rothen Blutkörperchen auflösten; wenn nun wirklich ein solcher Gegensatz bestand, dass die Zerstörung der weissen Blutkörperchen eine Verminderung des Säuregehalts des Blutes herbeiführte, so war darin ein nicht geringes Interesse gelegen. Fernerhin waren diese Versuche geeignet, über eine viel erörterte und wohl noch nicht entschiedene Controverse Klarheit zu verbreiten, ob nämlich die anscheinende Verminderung der Leukocyten wirklich auf einem Zerfall derselben (Leukolyse), oder nur auf einer ungleichen Vertheilung in verschiedenen Gefässgebieten beruht.

Aus diesen Gründen bin ich gern der Anregung des Herrn Privatdocenten Dr. G. Klemperer gefolgt, welcher mich aufforderte, die Löwy-Richter'schen Versuchsreihen zu wiederholen.

Es kam noch ganz besonders in Betracht, dass Löwy und Richter nur am Kaninchen die beschriebenen Resultate erhalten haben; beim Hund konnten sie keine Veränderungen der Alkalescentz erzeugen. Nach all unseren Kenntnissen verhält sich aber der Mensch in Bezug auf das Verhalten der Blutalkalescentz dem carnivoren Hunde ähnlich, während er von dem herbivoren Kaninchen verschieden ist.

Im Gegensatz zu den von Löwy-Richter erhaltenen Ergebnissen, gestatteten unsere bisherigen Kenntnisse einen Zusammenhang zwischen Leukocytose und Blutalkalescentz in der Art zu construiren, dass die Hyperleukocytose einer Herabsetzung der Alkalescentz entsprochen hätte. Wir kennen die Vermehrung der Leukocytenzahl in den meisten schweren Infectionskrankheiten, in denen sich eine verminderte Blutalkalescentz gefunden hatte; desgleichen fand sich Hyperleukocytose und herabgesetzte Alkalescentz in den schweren kachektischen Zuständen. Als Maassstab der Alkalescentz diene der Gehalt des Blutes an Kohlensäure. Dieser Indicator ist jedenfalls ein sehr wichtiger; denn es ist eine der Hauptfunctionen des Blutalkali, Kohlensäure zu binden. Wenn organische Säuren ins Blut treten, so verdrängen sie die Kohlensäure aus ihren Bindungen und diese dunstet in vermehrter Menge durch die Lungen ab. Je weniger CO_2 im Blut, desto mehr pathologische Säuren sind vorhanden, welche durch unregelmässige Zersetzungen gebildet wurden. Die Grösse dieser pathologischen Säuerung des Blutes wollen wir in der Klinik in erster Linie durch die Alkalescentzbestimmung erkennen und darum wird die CO_2 -Bestimmung für die Kliniker die werthvollste Methode bleiben. Die durch sie gewonnenen Resultate bleiben unangetastet durch solche Beobachtungen, welche nach anderen Methoden unter anderen Gesichtspunkten gewonnen werden.

Die CO_2 -Bestimmung war um so werthvoller für die Kliniker, als die übrigen Methoden der Alkalescenzbestimmung wenig brauchbar erschienen. Die Aschenbestimmung — ganz abgesehen von ihrer Umständlichkeit — liess doch immer den Einwand zu, dass organische Basen verloren gingen; die Titrirung bei der Gegenwart von Eiweisskörpern war unsicher.

In einer hervorragenden Arbeit aus dem Zuntz'schen Laboratorium hat Löwy¹⁾ die Titration von Neuem zu Ehren gebracht. Er zeigt, dass nach vorheriger Auflösung der rothen Blutkörperchen in neutralen Lösungen (lackfarbig machen) das Titriren mit verschiedenen Säuren leicht von Statten geht. Hierbei wird nun alles Alkali, auch das der Blutzellen, welches beim deckfarbigen Blut zu einem unbekannten Theil der Bestimmung entgeht, mit gebunden. Man ist sicher, dass wirklich das Gesamtalkali des Blutes zum Ausdruck gelangt.

In der That sind die Werthe, die Löwy beim Titriren normalen Menschenblutes erhält²⁾, bedeutend höher, als man bis dahin angenommen hatte. Der Mittelwerth liegt zwischen 448 und 509 mg NaOH, während die früheren Titrationsen ca. 200 mg ergeben hatten. Die von Löwy an Kranken vorgenommenen Bestimmungen geben gleichfalls vollkommen andere Werthe, als den bisherigen Feststellungen entsprach: So fanden sich bei Diabetikern Werthe von 593 bis 964 mg NaOH, in septischen Fiebern 885—1000, bei der Anämie 675, in der Heilung 360, im acuten Gichtanfall 590, beim acuten Gelenkrheumatismus 467, bei der Pneumonie einmal 384, dann 827, agonal 486. Durch diese Zahlen ist eine ausserordentliche Erhöhung der Blutalkalescenz constatirt für Krankheitszustände, in denen der Gehalt des Blutes an Kohlensäure ganz bedeutend erniedrigt ist. Mit derselben Methode haben nun Löwy-Richter die Alkalescenz des Blutes bei künstlicher Aenderung der Leukocyten untersucht und kommen zu Resultaten, die ich bei der Bedeutung dieser Frage in ihren eigenen Zahlen wiedergebe:

Versuchs-No.	Alkalescenz.	Leukocyten.	Injection.	Zeit der Bestimmung.
1. a	437	12 800	1,5g Spermin ³⁾	vor Injection.
b	—	6 400	in die Carotis	1 Std. nach.
c	806	4 400	„	2 „ „
d	456	14 000	„	24 „ „
2. a	488	8 400	2 g Spermin	vor Injection.
b	571	4 800	„	10 Min. nach.
c	480	7 600	„	45 „ „
3. a	384	7 200	2 g Spermin	vor Injection.
b	417	4 200	„	10 Min. nach.
c	345	9 200	„	24 Std. „

1) Pflüger's Archiv. Bd. 58.

2) Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1894. No. 45.

3) Es ist nicht gesagt, in welcher Lösung.

Versuchs-No.	Alkalescenzenz.	Leukocyten.	Injection.	Zeit der Bestimmung.
4. a	354	8 000	10ccm 10proc.	vor Injection.
b	390	3 600	Pepton	4 Min. nach.
5. a	384	7 600	10ccm 10proc.	vor Injection.
b	493	2 800	Pepton	6 Min. nach.
6. a	410	8 800	12 ccm 10proc.	vor Injection.
b	427	3 600	Pepsinlösung	6 Min. nach.
7. a	389	7 600	10ccm 10 proc.	vor Injection.
b	464	2 800	Hemialbumose	6 Min. nach.
c	362	7 200	„	24 Std. „
8. a	419	6 000	1,5 g Hemi-	vor Injection.
b	440	4 000	albumose in	10 Min. nach.
c	372	10 100	10proc.Lösung	24 Std. „
9. a	374	7 600	5 ccm Diphthe-	vor Injection.
b	420	4 000	rie-Heilserum	10 Min. nach.
c	420	—	„	43 „ „
d	309	12 000	„	24 Std. nach.
e	330	10 800	„	48 „ „

Aus diesen Versuchen ziehen die Autoren den Schluss, dass die injicirten Substanzen die Alkalescenzenz des Blutes in ausgesprochener Weise erhöhen, während in derselben Zeit eine Verminderung der Leukocyten statt hat. Der stärkere Zerfall der Leukocyten führt nach der Hypothese von Löwy und Richter die Alkalescenzenzerhöhung des Blutes herbei.

Es muss nun zuerst rein kritisch die Frage gestellt werden, ob diese Zahlen wirklich diese Schlüsse gestatten.

Eine sehr beträchtliche Erhöhung der Alkalescenzenz findet sich nur im 1. Versuch, 437 auf 806, 2 Stunden nach Spermininjection; in den anderen Versuchen ist die Erhöhung viel geringfügiger: 10 Minuten nach einer stärkeren Spermininjection Steigen von 488 auf 571, oder von 384 auf 417. Nach den Peptoninjectionen beträgt die Erhöhung 36, bzw. 109 mg NaOH. Nach der Pepsininjection nur 17 mg, nach Diphtherieheilserum 46, nach Hemialbumose 21 mg NaOH.

Um diese Werthe zu würdigen, muss man sich erinnern, dass sie auf 100 ccm Blut berechnet, d. h. erst durch eine 20—50 fache Multiplication gewonnen sind; bei der Titration kommen 4,5—5,5 ccm Blut in 45 ccm Ammonoxalatlösung zur Verwendung, und von dieser Mischung werden abgemessene Mengen mit $\frac{1}{25}$ Normalweinsäure titirt. Es ist aber kaum möglich, ein lackfarbiges Blut auf $\frac{1}{2}$ ccm mit Lakmoid genau zu titiren; ich möchte die Fehlergrenze des Löwy'schen Verfahrens auf 16 mg annehmen. Um ein so wesentliches Gesetz zu beweisen, wie es Löwy und Richter wollen, bedarf es jedenfalls grösserer Differenzen, als selbst 1 ccm der Titrirsäure ent-

spricht. Ganz auffallend ist es auch, dass die einzige ausserordentliche Erhöhung durch 1,5 g Spermin hervorgebracht ist, während 2 g so geringfügige Differenzen verursachen. Noch viel weniger sicher erscheint die Behauptung begründet, dass dem Sinken der Leukocytenzahl das Steigen der Alkalescenz entspricht. Im 6. Versuche sinkt z. B. die Leukocytenzahl von 8800 auf 3600 und die Alkalescenz steigt nur um 17 mg; im 7. Versuche sinkt die Leukocytenzahl um mehr als 70 pCt., und die Erhöhung der Alkalescenz beträgt kaum 20 pCt. Es ist schwer, danach anzunehmen, dass durch den Zerfall der Leukocyten Umsetzungen hervorgerufen werden, die die Alkalescenz erhöhen. Die wirklichen Veränderungen stehen in keinem zahlenmässigen Verhältniss zu einander.

Wir müssen also sagen, dass einerseits die Alkalescenzerhöhungen zum Theil sehr geringfügig, andererseits der Zusammenhang zwischen diesen und der Leukocytenzahl nicht als endgültig bewiesen angesehen werden kann.

Löwy und Richter berichten nun eine zweite Versuchsreihe, in denen der Hypoleukocytose nicht nur keine Erhöhung, sondern sogar eine Verminderung der Alkalescenz entsprach. Dies geschah durch Pilocarpin-injection, sowie durch Abkühlung. Die Verminderung der Alkalescenz beträgt bei der letzteren 20—40 mg, bei der Injection von Pilocarpin 1—27 mg. Löwy und Richter sind geneigt, in diesen Fällen anstatt des Leukocytenzerfalls nur eine geänderte Vertheilung oder eine verminderte Bildung der Leukocyten anzunehmen.

In meinen Nachprüfungen habe ich Spermin und Pilocarpin angewandt; ausserdem habe ich Versuche mit Tuberculin angestellt.

In den von mir gemachten Versuchen folgte ich genau den von Löwy gegebenen Vorschriften. Eine mit einem Gummischlauch armirte scharfe Canüle wurde in die Vena mediana eingeführt, nachdem am Oberarm eine Aderlassbinde angelegt war. Der Einstich wurde ohne Schmerz vertragen; das Blut trat sofort aus dem Gummischlauch und wurde in ein am Hals calibrirtes 50 ccm-Kölbchen gelassen, das zu 45 ccm mit Ammoniumoxalatlösung gefüllt war. Aus der Mischung, welche flüssig blieb, wurde mittelst Pipette 20 ccm entnommen und mit $\frac{1}{25}$ Normalweinsäure titirt. An weiteren 10 oder 20 ccm der Mischung fanden Controltitrationen statt; in einigen Versuchen wurden 50 ccm Blutmischung zur Titration verwendet. Als Indicator diente in den ersten Versuchen gewöhnliches Lakmuspapier. Die hierbei erhaltenen Werthe blieben bedeutend hinter den von Löwy und Richter gefundenen zurück; bei Gesunden fand sich eine mittlere Alkalescenz von 150 mg Na OH.

Ich ging deshalb zu dem von Löwy und Richter empfohlenen Lakmoidpapier über; Herr Dr. Löwy hatte die Freundlichkeit, mir das von ihm selbst hergestellte Lakmoidpapier zu überlassen, wofür ich ihm meinen besten Dank sage. Hiernach erhielt ich wesentlich höhere Werthe, freilich ohne die von Löwy angegebene Höhe zu erreichen. Die Titirungen

nahm ich stets bei Tageslicht vor; Herr Oberarzt Klemperer stellte häufig Controlbestimmungen an.

Die nach dem 10. November vorgenommenen Bestimmungen hat Herr Oberarzt Klemperer selbst ausgeführt, ich bin ihm für die Ueberlassung derselben zu grossem Danke verpflichtet.

Zuerst theile ich diejenigen Untersuchungen mit, welche ohne künstliche Beeinflussung der Blutmischung angestellt worden sind. Die Patienten hatten früh um $\frac{1}{2}$ 7 Uhr Kaffee mit Weissbrod gefrühstückt und blieben dann nüchtern bis 1 Uhr, wo das Mittagessen stattfand.

No.	Name und Krankheitsbefund.	Zeit der Injection bezw. Bestimmung.	Leuko- cyten- zahl.	Blutalka- lescenz in mg NaOH.
1. 31. October.	Kolberg, Reconvalescent von Gelenkrheumatismus. Temperatur normal.	9,20 Vorm. 10,20 „	9 375 9 875	412 404
2. 2. November.	Schroer, Chronische Bronchitis Bronchiektasien, Kachexie. Temperatur normal.	9,25 Vorm. 10,25 „ 6,20 Nachm.	9 325 8 750 8 750	360 360 347
3. 3. November.	Riedt, Phthisis pulmonum progressa. Beide Oberlappen infiltrirt, linksseitige Cavernen, bei der Untersuchung Temperatur 37,9.	9,10 Vorm, 10,10 „	11 875 10 625	296 302
4. 6. December.	Grubel, Magenkatarrh, zur Zeit ohne Beschwerden.	10,25 Vorm. 6,30 Nachm.	5 600 6 000	342 349,2
5. 8. December.	Schöne, 67 Jahre alt. Senile Demenz. Körperlich gesund. Mässige Arteriosklerose.	10,— Vorm.	5 800	388,8
6. 10. December.	Hecker, 51 Jahre alt, Carcinoma ventric. Höchst kachektisch.	9,45 Vorm. 6,15 Nachm.	13 400 12 800	270 280,8
7. 11. December.	Schröter, Neurasthenie. Ist vor Jahren überfahren worden. Körperlich gesund.	9,45 Vorm. 10,15 „ 6,30 Nachm.	6 200 5 800 6 400	450 432 414

Unter diesen Patienten sind drei enthalten (No. 4, 5, 7), die als gesund zu betrachten sind und deren Leukocytenzahl auch der Norm entspricht. Die bei diesen Männern erhaltenen Alkalescenzwerte bleiben bedeutend hinter dem von Löwy angegebenen Alkalescenzwerte zurück. Auch unter den später zu erwähnenden Männern, die zum Theil völlig intacten Stoffwechsel darboten, habe ich niemals so hohe Alkalescenzwerte wie Löwy constatiren können. Ich möchte vielmehr den Mittelwerth der Blutalkalescenz des Gesunden auf 350 mg NaOH ansetzen.

Es sind in dieser Tabelle weiterhin mehrere Patienten mit Hyperleukocytose enthalten.

Es geht nun in keiner Weise aus diesen Bestimmungen ein Parallelismus zwischen Blutalkalescenz und Leukocytenzahl hervor. Der Hyperleukocytose von 10—13 000 (No. 3, 6) entspricht ein Fallen des Alkallescenzwerthes auf 280—300, während der Leukocytose von 8—10 000 (No. 1, 2) normale, zum Theil übernormale Werthe von 347—412 entsprechen; ebenso hohe und noch höhere Werthe sind auch im Versuch 7 bei normaler Leukocytose erhalten worden.

Ich gehe nun zu den Versuchen über, welche mit Spermin angestellt worden sind. Bei den betreffenden Patienten wurde zuerst Blut zur Titrirung bezw. Zählung entnommen und unmittelbar danach die Spermininjection subcutan vorgenommen. Etwa 1 Stunde nach der Injection geschah die 2. Blutentnahme, gewöhnlich 8—10 Stunden später die 3. Das Spermin stammt von Herrn Prof. Pöhl selbst, welcher dasselbe Herrn Geheimrath v. Leyden zur Verfügung gestellt hatte. Es war in kleinen Glasphiolen zu 1—2 ccm 2 proc. Lösung enthalten.

No.	N a m e und Krankheitsbefund.	Zeit der Injection bezw. Bestimmung.	Leuko- cyten- zahl.	Blutalka- lescenz in mg NaOH.
8. 23. October.	Grimpe, Ulcus ventric. Mehr- fach Magen- und Darmblu- tung. Hochgradige Blässe und Kachexie. R. Blutkörperchen 1 800 000.	8,35 Vorm. 1,5ccm2proc.Sprm. 8,40 Vorm. 9,45 „ 4,45 Nachm.	8 750 — 10 000 9 062	256 — 224 232
9. 24. October.	Stuwe, Traumatische Neurose. Körperlich völlig gesund.	9,30 Vorm. 1,5 Spermin 9,35 10,35 Vorm. 4,45 Nachm.	6 562 — 4 375 12 500	331 — 380 280
10. 4. November.	Kaiser, Pneumonie. 2 Tage nach der Krise fieberfrei.	9,40 Vorm. 1,5 Spermin 9,50 10,45 Vorm. 4,15 Nachm.	8 750 — 5 625 9 375	347 — 411 350
11. 8. November.	Matta, Neurasthenie. Körper- lich gesund.	9,15 Vorm. 1,5 Spermin 9,20 10,15 Vorm. 4,15 Nachm.	9 375 — 6 250 11 250	363 — 384 292
12. 9. November.	Miethke, Magenkatarrh. An- scheinend sonst gesund.	9,25 Vorm. 1,5 Spermin 9,30 10,30 Vorm. 4,15 Nachm.	10 625 — 8 125 8 750	307 — 385 —
13. 12. December.	Sommerlatt, Phthisis progressa. Sehr kachektisch. Temp. Vorm 38,5, „ Nachm. 39,7.	10,15 Vorm. 10,25 Spermin 11,— Vorm. 6,30 Nachm.	11 400 — — 14 600	324 — 342 324
14.. 15. December.	Brockmann, Apoplexia cerebri. Arteriosklerose.	10,— Vorm. 10,5 Spermin. 10,45 Vorm. 7,— Nachm.	8 200 — 6 000 10 000	360 — 342 378

Die vorstehende Tabelle enthält den Bericht über 7 Spermininjectionen; eine üble Wirkung war von den Einspritzungen nie zu constatieren; das Befinden der Patienten wurde in keiner Weise verändert. Die Leukocytenzahl wurde — unter 6 Beobachtungen — in der ersten Stunde 5 mal nicht unbeträchtlich herabgesetzt; 6—8 Stunden später war die Leukocytenzahl gewöhnlich beträchtlich erhöht; nur einmal war auch nach 6—7 Stunden noch Herabsetzung zu constatiren.

Die Einwirkung auf die Blutalkalescenz bestand in der ersten Stunde in 5 Fällen in einer Erhöhung; dieselbe war aber in 2 Fällen (11, 13) so unbeträchtlich, dass sie kaum ausserhalb der Fehlerquellen lag, nur in 3 Fällen entsprach die Erhöhung der Alkalescenz mehr als 1 ccm $\frac{1}{25}$ Weinsäure, ohne jedoch 2 ccm zu überschreiten. In 2 Fällen unter 7 war in der 1 Stunde nach der Spermininjection ein (nicht beträchtliches) Absinken der Alkalescenz zu constatiren.

Nach 6—8 Stunden war die Alkalescenz in 3 Fällen wieder abgesunken z. Th. unter die Norm, zweimal war sie auf derselben Höhe wie vor der Spermininjection; einmal war sie (unwesentlich) erhöht. In der Mehrzahl der Fälle macht also Spermin nach vorübergehender Hypo-leukocytose eine gewisse Hyperleukocytose; die Einwirkung auf die Alkalescenz ist eine verschiedenartige in verschiedenen Fällen, mehrfach kommt eine vorübergehende Alkalescenzsteigerung vor.

Ich bin also in der Lage, für einige Fälle die Angabe von Löwy und Richter auch an Menschen zu bestätigen, dass durch Spermin eine bald vorübergehende Erhöhung der Blutalkalescenz hervorgerufen wird.

Es fragt sich nun, ob diese Wirkung hinreicht, um das Spermin als ein nützliches Mittel in acuten Infectiouskrankheiten zu empfehlen. Diese Frage möchte ich entschieden verneinen. Wenn wirklich die Erhöhung der Alkalescenz einen antibakteritischen Effect bedeutet, so würde die durch das Spermin bewirkte Alkalisierung bei Weitem zu kurzdauernd und zumeist viel zu geringfügig sein. Ueberdies ist sie keinesfalls sicher, es kann sogar das Gegentheil stattfinden. Bemerkenswerth ist auch das in mehreren Fällen beobachtete Absinken der Alkalescenz nach sechs bis acht Stunden; dies würde im Sinne der erwähnten Hypothese bedeuten, dass der inficirte Körper seiner Abwehrkraft beraubt wird.

In Bezug auf die Frage, ob zwischen Leukocytose und Alkalescenz des Blutes ein Zusammenhang besteht, gestatten die von mir nach Sperminanwendung erhobenen Zahlen einen solchen Zusammenhang als unwahrscheinlich hinzustellen. Mehrere Male zeigte sich, was auch Löwy und Richter gefunden haben, dass mit dem Sinken der Leukocytenzahl die Alkalescenz steigt (No. 9, 10, 11, 12). Aber einerseits ist eine procentische Proportion zwischen der Abnahme der Leukocyten und der Zunahme der Alkalescenz in keiner Weise zu erkennen; im Gegentheil, es ist z. B. in Versuch 11 die Alkalescenzzunahme sehr gering, während

die Leukocytenverminderung im Verhältniss sehr gross ist. Andererseits ist z. B. in Versuch 14 trotz beträchtlicher Hypoleukocytose doch ein Absinken der Alkalescenz zu constatiren.

Ich gehe nun zum Bericht über die Tuberculininjectionen über. Dieselben wurden angestellt um zu erproben ob in den constatirten Veränderungen etwas dem Spermin Eigenthümliches gelegen ist, oder ob auch andere auf die Leukocyten wirkenden Stoffe dem Spermin analoge Wirkungen enthalten.

No.	N a m e und Krankheitsbefund.	Zeit der Injection bezw. Bestimmung.	Leuko- cyten- zahl.	Blutalka- lescenz in mg NaOH.
15. 18. October.	Kislewski, 63 Jahre. Alte Hemi- plegie mit Aphasie durch Em- bolie (von Herzerweiterung durch Ueberanstrengung).	9,50 Vorm. 10Vm. Tub. 0,001 10,45 Vorm. 7,45 Nachm.	9 357 — 6 250 10 000	405 — — 380
16. 19. October.	Stiller, 28 Jahre. Phthisis in- cipiens. Geringe rechtssei- tige Infiltration.	9,45 Vorm. 9,50 „ Tub. 0,001	6 875 —	350 —
20. October.	do.	10,45 Vorm. 9,45 „	9 375 8 750	337 355
17. 21. October.	Müller, nervöse Dyspepsie. 25 Jahre.	10,— Vorm. 10,10 Vorm. Tub. 0,001	— —	313 —
		11,— Vorm.	9 357	337
18. 17. December.	Schöne, 67 Jahre. Senile De- menz.	10,— Vorm. 12,10 „ Tub. 0,002	7 200 —	360 —
		1,5 Nachm.	6 800	349
19. 18. December.	Kramer, 18 Jahre. Gelenk- rheumatismus.	10,15 Vorm. Tub. 0,001	—	—
		10,30 Vorm. 6,15 Nachm.	5 600 8 400	342 360

Tuberculin hat also in Bezug auf die Leukocytose ähnliche Wirkungen wie das Spermin; es ruft kurzdauernde Verminderung, bald danach Vermehrung der Leukocyten hervor.

Die Blutalkalescenz wird durch Tuberculin weniger deutlich beeinflusst; die Schwankungen sind unbedeutend und überschreiten kaum die Fehlergrenzen.

In diesen Versuchen fehlt ein constantes Verhältniss zwischen Alkalescenz und Leukocytose. Im Versuch 15 und 16 sehen wir fallende Alkalescenz bei vermehrter, in Versuch 18 dasselbe bei verminderter Leukocytose, während in Versuch 19 bei Hyperleukocytose die Alkalescenz gestiegen ist!

Schliesslich theile ich die von mir mit Pilocarpin gemachten Beobachtungen mit.

No.	N a m e und Krankheitsbefund.	Zeit der Injection bzw. Bestimmung.	Leuko- cyten- zahl.	Blutalka- lescenz in mg NaOH.
20. 29. October.	Mollwitz, Pneumonie. 2. Tag nach der Krise.	9,20 Vorm. 9,25 Vorm. Piloc. 0,005. 9,50 Vorm. 4,20 Nachm.	10 000 — 6 912 13 875	324 — 456 291
21. 30. October.	Hofmann, Lebercirrhose. 43 J.	9,20 Vorm. 9,30 Vorm. Piloc. 0,005 10,45 Vorm. 4.15 Nachm.	13 125 — — 11 250 15 375	220 — — 323 200
22. 17. December.	Schneidereit, Lebercirrhose. 39 J.	10,15 Vorm. Piloc. 0,005 10,45 Vorm. 6,15 Nachm.	— — 4 800 10 600	— — 360 342
23. 18. December.	Brockmann, 49 Jahre. Apo- plexia cerebri.	9,45 Vorm. 10,5 Nachm. Piloc. 0,005 10,30 Vorm. 6,30 Nachm.	— — — 5 200 12 800	280 — — 342 302
24. 19. December.	Quastenberg, 47 Jahre. Bron- chitis, Emphysem.	10,— Vorm. 10,5 Vorm. Piloc. 0,005 10,25 Vorm, 7,— Nachm.	6 200 — — 4 800 10 200	324 — — 360 378

Nach diesen Versuchen ist der Einfluss des Pilocarpins beim Menschen ein solcher, dass die Leukocytenzahl regelmässig absinkt, um nach kurzer Zeit stark anzuwachsen. Die Blutalkalescenz wird in vier Versuchen regelmässig erhöht, z. Th. in beträchtlicher Weise; diese Erhöhung bleibt in 2 Versuchen mehrere Stunden bestehen, während sie in 3 Versuchen nach 6—8 Stunden abgesunken ist. Es hat also das Pilocarpin beim Menschen eine entgegengesetzte Wirkung wie beim Kaninchen, wo es nach den Versuchen von Löwy und Richter die Alkalescenz nicht vermehrt.

In unseren Pilocarpinversuchen zeigt sich zwischen Blutalkalescenz und Leukocytose nichts weniger als ein irgendwie constantes Verhältniss; ein Blick auf die Zahlen zeigt, dass die Schwankungen der weissen Blutkörperchen in keiner Weise denen der Blutalkalescenz entsprechen.

Indem ich das Gesamtmaterial der von mir gewonnenen Zahlen überblicke, möchte ich der Frage nicht ausweichen, wie die Einwirkung von Spermin etc. auf die Blutalkalescenz zu erklären ist. Die Antwort kann wohl nur lauten, dass die Inconstanz der erhaltenen Resultate vorläufig jede Erklärung unmöglich macht. Wenn zur selben Zeit nach der

Injection von Spermin die Alkalescenz das eine Mal wenig, das andere Mal mehr erhöht, in einem dritten Falle aber erniedrigt ist, so ist ein einheitliches Erklärungsprincip, wie es Löwy-Richter in der Leukolyse einführen, in keiner Weise zu acceptiren. Der Mechanismus der Regulation der Blutalkalescenz ist viel zu wenig erforscht, als dass es erlaubt wäre, aus (übrigens inconstanten) Veränderungen derselben Stützen herzuleiten für eine hypothetische Auffassung vom Wesen der Hypoleukocytose.

Aus meinen Versuchen möchte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Nach Injection von Spermin, Tuberculin, Pilocarpin treten geringe und vorübergehende Schwankungen in der Blutalkalescenz auf, meist im Sinne einer kurzdauernden Erhöhung und nachfolgenden Verminderung. Diese Schwankungen sind zu kurzdauernd und auch zu unsicher, als dass sie therapeutisch verwerthet werden könnten.

2. Eine feste Beziehung zwischen Alkalescenz des Blutes und Zahl der weissen Blutkörperchen, wie sie von Löwy und Richter für das Kaninchen behauptet werden, existirt beim Menschen nicht.

Am Schluss sage ich Herrn Geheimrath Prof. von Leyden meinen ehrerbietigsten Dank für das Interesse, welches er dieser Arbeit gewidmet hat. Herrn Privatdocent Dr. Klemperer danke ich aufs Wärmste für die Anregung zu dieser Arbeit und die stete Unterstützung, die er mir bei derselben durch Rath und That gewährt hat.

VII.

Ueber die Säureausfuhr im menschlichen Harn unter physiologischen Bedingungen.

Von

Dr. **Victor Haussmann,**

Badearzt in Kissingen.

Die Stoffwechseluntersuchungen, die in den letzten Decennien einen so hervorragenden Antheil an dem Ausbau der inneren Medicin genommen haben, beschäftigten sich bisher mit der Aciditätsbestimmung des Harns verhältnissmässig nur in geringem Maasse. Und doch dürfte dieselbe den Anspruch haben eingehender erforscht zu werden, da wir wissen, dass die Mineralbestandtheile des Blutes sehr hartnäckig ihre Zusammensetzung wahren und vorübergehende Alterationen derselben mit Sicherheit im Harn zu Tage treten.

In neuerer Zeit ist die Alkalescenzbestimmung des Blutes mehr zum Gegenstande wissenschaftlicher Beobachtung gemacht worden. Gleichwohl müssen wir uns sagen, dass diese allein uns meistens ein nicht so klares Bild der Stoffwechselveränderungen geben kann, als die Untersuchung des Harns. Bei der Untersuchung des Blutes würden wir nur die jeweilige Zusammensetzung desselben in einem bestimmten kurzen Zeitabschnitte erkennen können, wenn die heutigen Untersuchungsmethoden trotz der erheblichen Verbesserung in der letzten Zeit brauchbare Resultate geben würden.

A. Löwy¹⁾, einer der bekanntesten Autoren auf diesem Gebiete, der der Titration des deckfarbenen Blutes gar keinen Werth zuspricht, äussert sich über die von ihm angegebene Titration des lackfarbenen

1) A. Löwy, Ueber die Alkalescenzverhältnisse des menschlichen Blutes in Krankheiten. Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1894. S. 789.

Blutes folgendermassen: „Die durch Titration gefundenen Werthe geben uns eine Alkaleszenzgrösse, deren functionelle Bedeutung uns sogar am normalen Blute vorläufig noch unklar ist und am pathologischen noch weniger erklärt werden kann.“ Er fand nämlich bei Diabetes mellitus, Schrumpfniere, puerperaler Sepsis und septischer Endocarditis doppelt so hohe Alkaleszenzwerthe, als bei gesunden Personen, eine Thatsache, die um so überraschender wirkt, als wir bei einer Anzahl dieser Erkrankungen eine vermehrte Säurebildung mit gutem Grunde annehmen und dieselbe auf verschiedenem Wege wiederholt nachgewiesen ist. Da nach seinen, wie Lehmann's¹⁾ Versuchen alkalische Affinitäten aus höher constituirten Verbindungen durch die Titration erst frei gemacht werden, so kann er nicht einmal sagen, ob alles das auf diese Weise bestimmte Alkali im Organismus wirklich wirksam ist. „Dadurch verliert natürlich die Bluttitation vorläufig erheblich an praktischer Bedeutung und klinischem Interesse, und es wird die nächste Aufgabe sein müssen, uns ein tieferes Verständniss ihrer theoretischen Grundlagen zu verschaffen“. Limbeck²⁾ macht wiederum, wie bereits früher Kraus³⁾, darauf aufmerksam, dass für das Säurebindungsvermögen des Blutes in erster Linie seine säurebindenden Salze in Betracht kommen. Erst in zweiter Linie käme nach ihm das Gesamtsäurebindungsvermögen des Blutes resp. Plasmas oder Serums, d. h. jenes der Salze + dem der Eiweisskörper dieser Flüssigkeiten in Betracht, wie sie von Löwy thatsächlich mit seiner Methode bestimmt wird. Die Methode Limbeck's beruht auf dem bekannten Verhalten der Eiweisskörper gegen freie Säure resp. Alkali. Als Indicatoren dienen die Eiweisskörper selbst. Dadurch soll ein Mehrverbrauch an Säure durch das sonst bei der Titration sich bildende Acidalbumin vermieden werden. Der Methode haften nach seinem eigenen Ausspruch zweifellos eine Anzahl theoretischer Fehler an. Aus mehrfachen Gründen, die zum Theil bei allen heutigen Titrationsmethoden vorhanden sind, eignet sie sich gleichfalls nicht für derartige Untersuchungen. Von principieller Wichtigkeit bei der Beurtheilung dieser ganzen Frage ist noch eine Arbeit von Gürber⁴⁾. „Er betrachtet die Frage nach der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Salze des Blutes heutzutage noch als eine ungelöste und hält die Beantwortung derselben nur auf dem Wege der Dialyse für möglich. Bei derselben werden nur die Salze, die von jeher in physikalischem Sinne im Blut gelöst enthalten sind, diffundiren und sich dann genau bestimmen lassen. Aber auch umgekehrt möchte er

1) Lehmann, Pflüger's Archiv. Bd. 58.

2) Limbeck, Wiener med. Blätter. 19. Nov. 1895.

3) Kraus, Archiv für exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 26.

4) Gürber, Salze des Serum. Würzburg 1895. Stahel'scher Verlag.

nur die auf diesem Wege ermittelten Mineralbestandtheile als Salze des Blutes bezeichnet wissen, da ja ihnen allein alle jene physikalischen Eigenschaften zukommen, die wir mit dem chemischen Begriffe „Salz“ zu verbinden pflegen. Wenn es auch sehr wahrscheinlich ist, dass fixe und Erdalkalien in salzartiger Bindung zum Eiweiss stehen, so kann man diese doch nicht unserer heutigen Vorstellung von den Salzen des Blutes einfügen“. Wir schliessen uns dieser Ansicht vollkommen an und glauben auch aus diesem Grunde der Aciditätsbestimmung im Harn ein um so grösseres Gewicht beilegen zu können. Dazu kommt noch der Umstand, dass wir es sowohl im Blute, wie im Harn, ausser völlig indifferenten neutralen Salzen mit schwachen mehrbasischen Säuren, Kohlensäure und Phosphorsäure, eventuell auch organischen Säuren und andererseits mit den starken Basen des Natriums, Kaliums, Calciums zu thun haben. In einem derartigen Gemisch können wir aber, wie wir in Uebereinstimmung mit den Ausführungen von Kraus (l. c.) betonen, weder durch Berechnung aus der Zahl der vorhandenen sauren und basischen Gruppen, weil die relative chemische Affinität derselben ausserordentlich verschiedenwerthig sein kann, noch auch durch die empirische Bestimmung mit Hülfe von Indicatoren zuverlässige Resultate erhalten. Aus diesen Gründen halte ich die heutigen Blutalkalescenzbestimmungen für wenig zuverlässig und nicht geeignet, uns über die wahren Verhältnisse in dieser Beziehung Aufklärung zu bringen. —

Ganz anders ist es bei der Untersuchung des Harns. Wir verfügen nämlich heutzutage über eine zuverlässige, später zu besprechende, Untersuchungsmethode und können ausserdem, wie bereits Lieblein¹⁾ betont hat, die in einem bestimmten grösseren Zeitabschnitt im Organismus vorgehenden Veränderungen verfolgen und so theilweise eine richtigere Auskunft über dieselben erhalten, als durch die Untersuchung des Blutes selbst. Zwar können wir dadurch die Zusammensetzung des Blutes selbst nicht constatiren, immerhin dürfte aber diese Art der Untersuchung, sowohl in wissenschaftlicher, wie in praktischer Beziehung grössere Vortheile bieten können. Ich will hier nur an die in letzter Zeit häufigeren Vergiftungs- und Todesfälle infolge übermässigen Sulfonalgebrauchs erinnern und folgenden therapeutisch wichtigen Fall erwähnen. In einem sehr schweren Fall von Sulfonalvergiftung, in dem sich ebenso wie bei Tetronal- und Trionalvergiftung Hämatoporphyrin im Harne fand, kam Fr. Müller²⁾, da das Aussetzen der Sulfonalgaben keinerlei Besserung des Zustandes her-

1) Lieblein, Ueber die Bestimmung der Acidität des Harns. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XX. S. 53.

2) Franz Müller, Ueber die Hämatoporphyrinurie und deren Behandlung. Wiener klin. Wochenschrift. 1894. No. 14.

vorbrachte, durch die riesige Hyperacidität des Harns geführt, auf den Gedanken, die gesunkene Alkalescenz des Blutes durch eine systematische Alkalitherapie zu heben, was ihm sowohl in diesem, wie in einem anderen, leichteren Fall auf's Glänzendste gelang. —

Man hat sich zwar schon seit sehr früher Zeit in der richtigen Erkenntniss von der Bedeutung einer derartigen Untersuchung damit beschäftigt und auch im Laufe der Zeit eine Anzahl sehr bemerkenswerther Befunde constatirt, jedoch gingen die früheren Untersuchungen beinahe sämmtlich von der Voraussetzung aus, dass man die Säurewerthe des Harns titrimetrisch durch Zusatz eines Alkali bestimmen kann. Wir wissen jedoch jetzt, dass wir die Säurewerthe des Harns auf diese Weise nicht ermitteln können, da der Harn Phosphate enthält und es kein Phosphat giebt, das gegen Lakmus neutral reagirt. Man hat daher die Phosphate als normale Erdalkaliphosphate vorher entfernt und später die einfache Neutralisation vorgenommen. Lieblein¹⁾ vergleicht in sehr sorgfältigen Untersuchungen die analytischen Resultate der bezüglichen Methoden von Maly²⁾ (Versetzen des Harns mit kohlensäurefreier Lauge, Fällen mit Chlorbaryum, Filtriren und Zurücktitriren) und von Franz Hoffmann³⁾ (Fällen mit Chlorbaryumlösung und Titriren mit Aetzbaryt bis zur alkalischen Reaction) mit einer neuerdings von Freund⁴⁾ angegebenen Methode (Fällen des Harns mit Chlorbaryum und Ermitteln der in Lösung bleibenden Phosphorsäure). Er entschliesst sich für die Bestimmung des zweifachsauren Phosphats (NaH_2PO_4) nach Freund und deren Verwendung zur Aciditätsbestimmung im Harn, da die beiden anderen Methoden unzuverlässige Resultate geben. „Wohl giebt auch die Freund'sche Reaction keine ganz genauen Resultate, weil bei Zusatz von Chlorbaryum zu einfach saurem Phosphat (Na_2HPO_4) nicht bloss einfachsaures, sondern auch etwas normales Baryumphosphat gefällt wird, während gleichzeitig neben dem normalen Phosphat zweifachsaures entsteht, welches in Lösung bleibt. Daher rührt nach ihm der Bestimmungsfehler. Die Grösse dieses Fehlers ist jedoch ziemlich constant und beträgt zu Gunsten des zweifachsauren Phosphats 3 pCt. der Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats.“

In einer Reihe von Versuchen zeigt Lieblein ausserdem, dass die von Freund und Töpfer⁵⁾ für die Bestimmung der Acidität im Harn empfohlenen Farbstoffe Poirierblau und Phenolphthalein, sowie das für die Bestimmung der Alkalescenz empfohlene Alizarinroth für diesen Zweck unbrauchbar sind. „Der Beweis, dass der Harn neben dem zweifach-

1) l. c. S. 55.

2) Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. 9. Aufl. S. 452.

3) B. Scheube, Archiv der Heilkunde. Bd. 17. 1876. S. 203.

4) Freund, Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1892. S. 689.

5) E. Freund u. G. Töpfer, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 19. S. 84.

sauren Phosphat keine anderen sauer reagirenden Verbindungen enthält, liegt darin, dass nach Zusatz einer selbst schwachen Säure oder eines sauren Salzes zu einem Gemisch von einfach- und zweifachsaurem Phosphat, das zweifachsaure Phosphat einen der zugesetzten Menge äquivalenten Zuwachs erfährt.“

Bei der Ausführung der Bestimmung dieser Phosphorsäure ermittelt man nach Freund¹⁾ „in einer Harnprobe zuerst die Gesamtposphorsäure durch Titrieren mit Uranlösung, fällt dann in einer anderen Probe desselben Harns die Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats mit Chlorbaryum aus, rundet das Volumen durch Wasser ab und bestimmt in einem abgemessenen Theil des Filtrates den in Lösung gebliebenen Theil der Phosphorsäure. Zur Ausfällung der Phosphorsäure des einfachsauren Salzes verwendet man auf 100 mg Gesamtposphorsäure 10 ccm einer normalen Chlorbaryumlösung (mit 122 g krystallisirtem Chlorbaryum $\text{Ba Cl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ im Liter). Die Barytlösung braucht nicht genau normal zu sein. Nach dem Zusatz des Barytsalzes kann man das Volumen zu 100 ccm ergänzen und vom Filtrate 50 ccm zur zweiten Phosphorsäurebestimmung verwenden. Stehen nur kleine Volumina Harn zur Verfügung, so titirt man die Phosphorsäure nicht, wie üblich, in 50 ccm Harn sondern in einem kleineren Volumen. Es ist dabei aber zu bedenken, dass 1 ccm der gewöhnlichen Uranlösung 5 mg P_2O_5 anzeigt; ist das verbrauchte Volumen der Uranlösung sehr klein, so wird der Ablesungsfehler gross, und es dürfte sich dann empfehlen, die Bestimmung mit einer Uranlösung von kleinerem Titer auszuführen.“

Wir haben aus praktischen Gründen häufig 50 ccm Harn auf 200 ccm verdünnt, ordentlich durchschüttelt und mit $\frac{1}{5}$ Urannitratlösung titirt. Gleichfalls aus rein praktischen Gründen sei hier erwähnt, dass wir den mit einem kleinen Gummischlauch am Ende befindlichen Glasstab nach der jedesmaligen Probe gegen Ferrocyankalium in einer Schale mit Aq. destillata reinigten, um nicht durch Hereinbringen von Ferrocyankalium in das mit Harn gefüllte Becherglas eine Fehlerquelle zu bedingen. Um die Ferrocyankaliumtropfen auf der Porzellanplatte schnell zu machen, bedient man sich am besten eines Tropfglases. — Schliesslich hat man noch der gefundenen Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats 3 pCt. hinzuzuzählen und diese Grösse von der gefundenen Phosphorsäure des zweifachsauren Phosphats abzuziehen.

Alle Arbeiten auf diesem Gebiete sind mit Ausnahme einer von Ringstedt²⁾ nach der Methode von Maly-Hoffmann und einer vor

1) Cit. nach Lieblein, l. c. S. 85.

2) Ringstedt, Studien über die Acidität des Menschenharns unter physiol. und pathol. Verhältnissen. Maly's Jahresberichte. Bd. 20. 1890. S. 196.

Kurzem von Strasser und Kuthy¹⁾ nach der von Lieblein modificirten Methode von Freund erschienenen Arbeit, sämmtlich mittelst der anfangs erwähnten gewöhnlichen Neutralisation mit Lauge ausgeführt worden. Nach den vorangegangenen Erörterungen ist es jedoch klar, dass die auf diesem Wege erhaltenen Resultate bei dem heutigen Stand dieser Frage einer Nachprüfung dringend bedürftig sind. Ich bin deswegen gern der Anregung des Herrn Privatdoc. Dr. Klemperer gefolgt, welcher mich aufforderte, zuerst die praktische Verwerthbarkeit der von Lieblein modificirten Methode von Freund zu prüfen, dann aber einige Untersuchungen anzustellen über den bis jetzt allgemein acceptirten Fundamentalsatz der Alkalescenzabnahme des Harns während der Verdauung, da derselbe unsern theoretischen Vorstellungen nach am meisten erwiesen erscheint.

Ich brauche hier nicht auf die bekannten Untersuchungen von Bence Jones, Robert, Owen Rees, Quincke, Stein, Görges, Sticker und Hübner, Ringstedt, die diese Frage in positivem Sinne entschieden haben, zurückzukommen, möchte jedoch hier noch hervorheben, dass theilweise auch negative Resultate von Lehmann²⁾, Beneke, Vogel, Maly, Suter und Meyer³⁾ constatirt wurden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die auch die historische Seite sehr exact wiedergebende Arbeit von Görges⁴⁾. Von grossem Interesse in Bezug auf diese Frage ist ferner noch eine von Rüdel⁵⁾ erschienene Arbeit, in welcher dargelegt wird, dass die Diurese den Harn alkalisch macht, beziehungsweise die Säureausfuhr verringert. Da bei der Aufnahme der Nahrung gewöhnlich mehr oder weniger Flüssigkeit aufgenommen wird, so galt es auch diesem Factor eine erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Durch die gütige Erlaubniss des Herrn Geheimrath von Leyden, dem ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank sage, ist es mir ermöglicht worden, die nachfolgenden Untersuchungen auf der I. medicinischen Klinik anzustellen. Die erste Reihe der Tabellen stammen von einer von der Unfallversicherung zur Beobachtung überwiesenen, organisch nicht kranken Person E. Dieselbe befand sich ausser Bett, machte sich jedoch sehr wenig Bewegung, sondern sass fast meistens. Die Bedeutung der einzelnen Zahlenreihen ist aus der Ueberschrift ersichtlich und wird nachher noch näher erläutert werden. In der letzten Columne

1) A. Strasser und D. Kuthy, Ueber Alkalinität des Blutes und Acidität des Harns bei therm. Einwirkungen. Blätter für klin. Hydrotherapie. 1896. No. 1. S. 2.

2) C. G. Lehmann, Zoochemie. 1858.

3) F. Suter und H. Meyer, Beitrag zur Physiologie der normalen Harnsecretion beim Menschen. Archiv für exper. Pathologie. Bd. 32. S. 263.

4) Görges, Archiv für exper. Pathologie. Bd. 11. S. 156.

5) G. Rüdel, Ueber den Einfluss der Diurese auf die Reaction des Harns. Archiv für exper. Pathologie. Bd. XXX. 1892. S. 41.

ist die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme angegeben, die an allen Versuchstagen die nämliche war.

Pers. E.	Zeit.	Harnmenge. ccm	Absoluter Säure- werth pro Stunde.	Relatives Verhält- niss d. Gesamt- phosph. z. 2 fach- sauren Phosphat.	Ge- samt- Phosphate in 100 ccm Harn.	Zweifach- saures Phosphat in 100 ccm Harn.	Spec. Gewicht.	Nahrungs- und Flüssigkeits- aufnahme pro Tag.
Morg.	4. Dec. 6—1	950	50,19	58,40	0,053 : 0,031		1010	$\frac{1}{2}$ 7. $\frac{1}{3}$ l. Kaffee, 1 Schrippe. $\frac{3}{4}$ 10. $\frac{1}{3}$ l. Bouillon, 1 Ei, $\frac{1}{2}$ Schrippe. 1 Uhr. $\frac{1}{2}$ l. Suppe, c. 350 g Brühkartoffeln in Breiform mit 120 g Fleisch, 100 g Braten, 1 Ei, $\frac{1}{2}$ Schrippe. 4 Uhr. $\frac{1}{3}$ l Kaffee. 6 Uhr. $\frac{1}{2}$ l Suppe. Getränk täglich 310 ccm Wasser, davon ca. 190 ccm zwischen 10—11 $\frac{1}{2}$ Uhr, ca. 190 ccm zwisch. 2—3 Uhr. Z. Mittagess. trank E. nicht.
	1—5	450	56,58	50,30	0,163 : 0,082		1018	
	5—9	390	60,34	61,64	0,146 : 0,090		1015	
	Nacht. 9—6	430	26,87	56,25	0,24 : 0,135		1023	
	5. Dec. 6—1	575	61,12	74,41	0,043 : 0,032		1013	
	1—5	490	61,93	50,56	0,176 : 0,098		1022	
	5—9	315	35,59	45,21	0,146 : 0,066		1021	
	9—6	795	59,14	66,96	0,112 : 0,075		1014	
	6. Dec. 6—1	880	104,7	83,33	0,024 : 0,02		1007	
	1—5	365	48,55	53,24	0,154 : 0,082		1021	
	5—9	212	25,46	48,05	0,154 : 0,074		1025	
	9—6	845	46,09	49,09	0,110 : 0,054		1018	

Wie aus diesen 3 Versuchsreihen ersichtlich, schwanken die Gesamtposphorsäurewerthe in ziemlich erheblichen Grenzen und sind namentlich nach dem Mittagessen bedeutend erhöht. Es war daher nöthig das relative Verhältniss der Gesamtposphorsäure zu dem zweifachsauren (oder kurzweg sauren) Phosphat zu berechnen. Die Menge sowohl der gesammten, wie der sauren Phosphate wurden in Milligrammen von P_2O_5 ausgedrückt, immer für je 100 ccm Harn gerechnet. Um den richtigen Werth für die Acidität zu erhalten, war es noch nöthig die relative Verhältnisszahl mit der Gesammtharnmenge der Versuchszeit zu multipliciren. Dies geschieht am besten in der Weise, dass wir 100 ccm Harn als Einheit nehmen und danach die absoluten, untereinander vergleichbaren Werthe für die Säureausfuhr berechnen, die selbstverständlich nur eine approximative Bedeutung haben können. Da in den obigen 3 Versuchen obendrein noch ungleiche Zeitabschnitte der 24stündigen Harnmenge untersucht wurden, so musste in diesem Falle noch der so gefundene Aciditätswerth durch die Anzahl der Stunden dividirt werden, um vergleichbare Zahlen zu erhalten. Dieser letztere Werth ist oben in der zweiten Reihe angeführt. —

Wir ersehen daraus, dass die absoluten Säurewerthe in den Vormittagsstunden in allen drei Versuchen ziemlich hohe sind: in den Nachmittagsstunden finden wir am 1. Tage ein geringes Ansteigen, an den beiden folgenden Tagen ein erhebliches Heruntergehen. In der Nacht halten die Säurewerthe eine mittlere Höhe inne. Einiges Interesse bieten

noch die aus obigen Tabellen berechneten Gesamtposphorsäurewerthe pro Stunde in ihrer Beziehung zur Phosphorsäureausscheidung während des Schlafes.

Zeit.	Gesamt-phosphorsäure pro Stunde.	Zeit.	Gesamt-phosphorsäure pro Stunde.	Zeit.	Gesamt-phosphorsäure pro Stunde.
4. Dec.		5. Dec.		6. Dec.	
6—1	0,072	6—1	0,035	6—1	0,03
1—5	0,183	1—5	0,216	1—5	0,141
5—9	0,142	5—9	0,460	5—9	0,082
9—6	0,114	9—6	0,099	9—6	0,103

Breisacher¹⁾ bestätigt die Angaben anderer Autoren, dass nämlich im Schlaf bei gewöhnlicher Diät die Phosphorsäureausscheidung erheblich höher ist als am Tage. Da er jedoch während des Schlafes auf Grund seiner Auseinandersetzungen eine geringere Phosphorsäurebildung annimmt, so hält er es nicht für undenkbar, dass die Ausscheidung der Phosphorsäure erheblich später erfolgt, als die des Harnstoffs resp. Stickstoffs, somit die von ihm gefundene niedrige relative Phosphorsäureausscheidung in den Stunden von 8 Uhr Morgens bis 4 Uhr Nachmittags der Nacht entspricht. Unter diesen Umständen, schliesst er weiter, könnte nur eine solche Versuchsanordnung beweisende Resultate geben, bei welcher die Nahrung möglichst gleichmässig auf den ganzen Tag vertheilt wird, so dass die von der Assimilation und Zersetzung der Nahrung herstammende Phosphorsäureausscheidung in jeder auch möglichst kurzen Periode dieselbe ist. Obschon dies in unseren Versuchen nicht der Fall ist, glaube ich doch bei der geringen Nahrungszufuhr in der Zeit von 6—1 Morgens und den auffallend niedrigen Werthen der Phosphorsäureausscheidung, andererseits aus der reichlichen Zufuhr von Nahrung des Mittags und dem plötzlichen erheblichen Ansteigen, sowie der mittleren Phosphorsäureausscheidung während der Nacht eher an einem Zusammenhang der Phosphorsäureausscheidung mit der Nahrungsaufnahme, zumal die Versuchsperson während der Beobachtungszeit im Durchschnitt nur 4—6 Stunden des Nachts unruhig schlief, ein Umstand, der vielleicht mit einer von ihr erlittenen erheblichen Verletzung des knöchernen Schädels im Zusammenhang stand.

Da die vorigen Tabellen nur theilweise einen deutlichen Einfluss der Mittagsmahlzeit auf die Säureverhältnisse des Harns wegen der grossen Zeitabschnitte erkennen liessen, wurden in den folgenden

1) Breisacher, Zur Physiologie des Schlafes. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1891. S. 333.

Tabellen bei derselben Versuchsperson unter denselben Bedingungen kleinere Zeitabschnitte während des Mittagessens gewählt. Gleichzeitig wurde auch in der vorletzten Reihe die Reaction mit Lakmus angegeben, um das Eintreten der Alkalescentz zu constatiren.

Zeit.	Harmenge. ccm	Absol. Säurewerth pro 2 Stunden.	Relativ. Verhältn. d. Gesamtphos- phate z. zweifach- saurem Phosphat.	Ge- samt- Phosphat in 100 ccm Harn.	Zweifach- saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.	Bemerkungen.
9. Dec.								
11—1	218	150,48	68,36	0,098 : 0,067			1018	
1—3	168	100,98	59,40	0,158 : 0,094			1018	
3—5	280	128,8	46,00	0,10 : 0,046			1013	
5—7	252	135,75	54,25	0,094 : 0,051			1018	
11. Dec.		p. 1 Std.						
11—1	132	50,82	76,97	0,152 : 0,117		s.	—	
1—2	22	19,80	89,93	0,0616 : 0,0554		s.	pro 22 ccm Harn.	
2—3	127	101,6	79,59	0,147 : 0,117		n.	—	
3—4	85	56,95	66,90	0,142 : 0,095		s.	—	
4—5	140	53,2	75,96	0,104 : 0,079		s.	—	
5—7	427	260,47	60,93	0,064 : 0,039		s.	1010	
7—11	1665	941,89	56,57	0,076 : 0,043		s.	1012	In der Zeit von 7 Uhr Abends bis 11 Uhr Vorm. ist der absol. Säurewerth jedes Mal für die ganze Zeit angegeben.
12. Dec.								
11—1	197	64,49	65,47	0,084 : 0,055		s.	1015	
1—2	74	72,52	97,95	0,196 : 0,192		s.	—	
2—3	78	58,27	74,70	0,170 : 0,127		—	—	
3—4	96	68,64	71,42	0,168 : 0,120		s.	—	
4—5	74	53,28	71,97	0,182 : 0,131		s.	—	
5—7	194	48,2	50,00	0,108 : 0,054		s.	—	
7—11	1650	1001,55	60,71	0,084 : 0,051		s.	1014	
16. Dec.								
11—1	222	65,43	59,37	0,096 : 0,057		s.	1017	
1—2	80	69,92	84,89	0,139 : 0,118		s.	1015	
2—3	238	161,28	67,18	0,064 : 0,043		s.	1007	Zwischen 1—2 Uhr 430 ccm. Wasser ge- trunken.
3—4	93	42,13	45,25	0,137 : 0,062		a.	1020	
4—5	138	42,56	30,35	0,112 : 0,034		a.	1018	
5—7	237	61,38	51,78	0,112 : 0,058		s.	1017	
7—11	1460	838,04	57,35	0,068 : 0,039		a.	1013	
19. Dec.								
11—1	458	146,05	63,46	0,052 : 0,033		a.	1007	Zwischen 11—12 Uhr 430 ccm Wasser ge- trunken.
1—2	107	81,86	76,50	0,166 : 0,127		a.	1017	
2—3	66	40,13	60,75	0,186 : 0,113		a.	—	
3—4	50	35,7	71,42	0,196 : 0,14		s.	—	
4—5	116	90,60	78,08	0,146 : 0,114		s.	1020	
5—7	334	97,02	58,10	0,074 : 0,043		s.	1012	
7—11	1610	1038,45	64,47	0,076 : 0,049		s.	1015	

Wie aus den Tabellen ersichtlich zeigte sich am 9. December in den Perioden von 1—3 und 3—5 Uhr ein erhebliches Absinken der Säureausfuhr gegen die Zeit von 11—1 Uhr. Von 5—7 Uhr steigt dieselbe wieder etwas an. Gleichzeitig sehen wir die durch die Nahrung bedingte erhöhte Gesamtposphorsäuremenge in der Zeit von 1—5 Uhr. Am 11. December haben wir einen auffallend niedrigen Werth von

1—2 Uhr, der sich durch die äusserst geringe Harnmenge von 22 ccm erklärt. Derselbe wird jedoch sofort in der nächsten Stunde durch eine grosse Harnmenge und einen sehr hohen Säurewerth ausgeglichen. Im Allgemeinen ist also an diesem Tage, wie am 12. December, wo wir nur in der Zeit von 4—5 Uhr ein geringes Absinken sehen, ein erheblicher Einfluss der Mittagsmahlzeit auf die Säureabscheidung nicht zu constatiren. Der Harn war an diesen drei Tagen auch nie alkalisch.

Der geringe Einfluss der Nahrung bei dieser Versuchsperson erklärt sich wohl dadurch, dass sie beim Essen gewöhnlich nichts trank und nur zwischen 10—11 $\frac{1}{2}$ und 2—3 Uhr je ca. 190 ccm Wasser zu sich nahm. — Um den Einfluss einer erhöhten Wasserzufuhr in Verbindung mit der Mittagsmahlzeit kennen zu lernen, trank E. zu seiner gewöhnlichen Mahlzeit ca. 430 ccm Wasser. Wir sehen danach ein erhebliches Absinken des Säurewerthes in der Zeit von 3—5 Uhr. Als am 19. December unter gleichen Verhältnissen die gleiche Quantität Wasser statt zwischen 1—2, zwischen 11—12 Uhr getrunken wurde, erscheinen die geringeren Säurewerthe auch früher, zwischen 1—4 Uhr. Der Harn reagirte an diesen Tagen auch zum ersten Male zu den angegebenen Zeiten alkalisch. Wir werden auf diesen Punkt wegen der Incongruenz mit den gefundenen relativen Säurewerthen zum Schluss noch einmal zurückkommen.

Die am 16. December zwischen 2—3 und am 19. December zwischen 11—1 Uhr erhöhten Harnmengen und absoluten Säurewerthe erklären sich, wie wir weiter unten noch sehen werden, allein durch den Einfluss der Diurese.

Die folgende Tabelle rührt gleichfalls von einer organisch nicht kranken Versuchsperson W. her, die sich ebenfalls nur mässig bewegte, wie die vorhergehende. Sie erhielt Mittags eine reichliche vegetabilische Diät und trank dazu 150 ccm Wasser; sonst trank dieselbe zwischen 11—7 Uhr Abends kein Wasser.

Person W.	Harnmenge. Zeit. ccm	Absoluter Säure- werth pro Stunde.	Relativ. Verhält- niss d. Gesamt- phosph. z. 2fach- sauren Phosphat.	Ge- samt- Phosphat in 100 ccm. Harn.	Zweifach- saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.	Nahrungs- u. Flüssig- keitsaufnahme.
30. Dec.								
11—1	245	46,3	37,77	0,09 : 0,034		a.	1015	$\frac{1}{2}$ 7. $\frac{1}{3}$ 1 Kaffee, $\frac{1}{2}$
1—2	312	231,19	74,07	0,054 : 0,04		n.	1008	Schrippe. $\frac{1}{2}$ 10. $\frac{1}{3}$ 1.
2—3	118	84,49	71,59	0,088 : 0,063		a.	1017	Bouillon, 1 Schrippe.
3—4	111	73,37	66,12	0,0624 : 0,041		a.	1027	1 Uhr. $\frac{1}{2}$ 1 Suppe,
4—5	132	92,92	70,37	0,054 : 0,038		a.	1017	ca. 500 g Brühkar-
5—7	197	41,37	42	0,10 : 0,042		a.	1015	toffeln in Breiform,
7—11	1140	433,2	38	0,10 : 0,038		a.	1015	1 Schrippe, 150 ccm Wasser. 4 Uhr. $\frac{1}{3}$ 1 Kaffee. 6 Uhr. $\frac{1}{2}$ 1 Suppe, $\frac{1}{2}$ Schrippe, 2 Eier. Gesammttagesquantum Flüssigkeit: 580 ccm Wasser.

Zeit.	Harnmenge. ccm	Absoluter Säure- werth pro 2 Std.	Relativ. Verhält- niss d. Gesamt- phosph. z. 2 fach- sauren Phosphat.	Ge- samt- Phosphat in 100 ccm Harn.	Zweifach- saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.	Bemerkungen.
22. Feb.								
11—1	128	56,81	44,38	0,196 : 0,087		a.	1025	Wie am 21. Februar.
1—3	395	151,96	38,47	0,098 : 0,038		a.	1011	Zwischen 10—5 Uhr
3—5	382	212,01	55,5	0,06 : 0,033		a.	1009	Nachmittags 860 ccm
5—7	370	128,9	34,84	0,066 : 0,023		a.	1008	Selterwasser.
7—11	640	351,17	54,87	0,164 : 0,09		a.	1022	

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass bei vorwiegender Fleischkost unbeeinflusst von einer grösseren Flüssigkeitsaufnahme am 1. Tage die Säureabnahme von 1—3 Uhr beginnt und in der Zeit von 3—7 Uhr noch erheblich zunimmt. Eine gleich starke Abnahme sehen wir am 2. Tage bei vegetabilischer Nahrung in der Zeit von 1—5 Uhr. Zwischen 3—5 Uhr war der Harn alkalisch. Die am 20. Februar bei vegetabilischer Nahrung pro Tag berechnete erhöhte Säure- und Harnausscheidung ist wohl hauptsächlich von dem Wassergehalt der Nahrung abhängig. Am 3. Tage sehen wir entsprechend der früheren Aufnahme einer kleinen Mahlzeit ein sehr geringes Absinken zu einer früheren Zeit (zwischen 1—3 Uhr). Einen eclatanten Einfluss der Diurese auf die Säureausfuhr, der in den beiden früheren Versuchen auch ziemlich ausgesprochen war, finden wir am 4. Tage. Wir sehen nämlich im Vergleich mit dem 3. Tage ein enormes Ansteigen der Harnmengen und eine ganz bedeutende Steigerung der absoluten Säurewerthe. Der Harn war in sämtlichen Proben gegen Lakmus alkalisch.

Wir schliessen daraus, dass die Mittagsmahlzeit unbeeinflusst von der Flüssigkeitsaufnahme die Säurewerthe des Harns in den nächsten 4—6 Stunden herabsetzt. Bemerkenswerthe Unterschiede der vegetabilischen, gemischten oder vorwiegenden Fleischnahrung liessen sich nicht constatiren. Einen sehr bemerkenswerthen Einfluss übt jedoch die Diurese aus, die bei diesen Bestimmungen ebenso wichtig ist, wie die Wahl des Zeitpunktes und der Zeitdauer der Beobachtung. — Diese Befunde stehen im directen Gegensatz zu den Resultaten der oben citirten Arbeit von Rüdel, der auf Grund seiner Versuche eine Verringerung der Säureausfuhr annimmt.

Der Harn wird durch eine starke Diurese zwar immer alkalisch resp. die einzelnen Säurewerthe in einem bestimmten Harnquantum sinken, gleichzeitig steigen jedoch die Säurewerthe in den gleichen Zeitperioden entsprechend dem grossen Harnquantum ganz bedeutend. Diese Thatsache dürfte nach meiner Ansicht darin ihren Grund haben, dass bei grossen Wasserquantitäten die Gewebe mehr ausgelaugt werden

und daher mehr Säure in Form von Salzen fortgeschafft wird, während umgekehrt bei zu geringer Durchspülung derselben, wie wir es in unserem Versuch am 11. December zwischen 1—2 Uhr gesehen haben, Säure im Körper zurückgehalten wird. Deshalb wird also eine gleichmässige geringe Flüssigkeitszufuhr für diese Untersuchungen am vortheilhaftesten sein.

Es verlohnt sich der Mühe die Rüdel'sche Arbeit hier näher zu beleuchten, weil sie in äusserst klarer Weise zeigt, dass Versuche am hungernden Organismus allein uns in dieser Frage nur ein ganz falsches Bild geben können. Rüdel liess seine Versuchsthiere 12—22 Stunden vorher hungern, um so eine Constanz der stündlichen Harnmengen zu erzielen. Der in den letzten 2—5 Stunden gelieferte Harn wurde titrirt und die gewonnene Zahl als Normalzahl des Versuchs in Rechnung gebracht. Sodann wurde die Lösung der betreffenden Diuretica entweder in die Vena saphena eingespritzt oder per os gegeben und zwar im Verhältniss zum Körpergewicht des Versuchsthieres in einer geradezu enormen Menge. Im Versuch I wurden bei einem Körpergewicht des Kaninchens von 1770 gr innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stunden 300 ccm 5 proc. Zuckerlösung in die Vena saphena sinistra eingeführt. Bei einer derartigen Versuchsanordnung könnte dann das von Rüdel gefundene Verhalten des Harns eventuell eine Erklärung finden, da die kolossale Flüssigkeitszufuhr bei dem während des Hungerns auch etwas an Salzen verarmenden Organismus natürlich im Harn auch eine Verringerung der Säureausfuhr bedingen könnte. Jedenfalls zeigt diese Versuchsanordnung zur Evidenz, dass wir derartige Untersuchungen nicht am hungernden Organismus machen dürfen, sondern im Gegentheil den Wassergehalt des Organismus möglichst unverändert aufrecht erhalten müssen, wenn anders wir überhaupt verwerthbare Schlüsse ziehen wollen. Bei gleicher Flüssigkeitszufuhr in Nahrung und Getränken und unter gleichen Versuchsbedingungen ist es wohl möglich, bei gesunden Versuchspersonen eine annähernd gleichmässige Harnsecretion zu erzielen, da der Nerven-einfluss bei denselben wohl ausgeschlossen werden kann. Dazu kommt noch der Umstand, dass bei grösseren Harnmengen kleinere Unterschiede keine erhebliche Rolle spielen. Bei nervösen und hysterischen Personen ist allerdings dieser Einfluss unberechenbar und wir werden daher gut thun, solche Personen bei derartigen Versuchen überhaupt nicht zu verwenden.

Im Gegensatz zu der reichen Literatur über den Einfluss der Verdauung auf die Säureabnahme im Harn, finden wir in Bezug auf den Einfluss von Bädern auf diesen Faktor verhältnissmässig nur wenige Angaben. Görges¹⁾ erwähnt, dass „Durian den Harn beständig al-

1) l. c. S. 162.

kalisch werden sah, wenn der Körper längere Zeit in ein Bad gebracht wurde, welches eine kältere Temperatur besass als die Blutwärme. Ein Gleiches erwähnt Gorup-Besanez von dem Gebrauch warmer Bäder“. Görge selbst konnte nur in einer von 3 Untersuchungen eine sehr geringe Abnahme der sauren Reaction nach warmen Bädern constatiren. Nach Zülzer's¹⁾ Angaben verliert der Harn nach Bädern von 31—35° C. umsomehr an Acidität, je länger das Bad dauert und in je kürzeren Zwischenräumen es wiederholt wurde. Ebendasselbst finden sich auch die Angaben, dass Amusat sich dafür, Röhrig und Murray Thomson sich dagegen ausgesprochen haben. Ringstedt²⁾ hat nach warmen Bädern eine starke Alkalescenzabnahme gefunden, während kalte Bäder (+ 18°) ohne Einfluss blieben. Neuerdings haben Strasser und Kuthy³⁾ mit der auch von uns angewandten Methode den Einfluss von Bädern untersucht und nach kalten Procedures eine Herabsetzung, nach warmen eine Vermehrung der Acidität des Harns, also fast das Entgegengesetzte des bis jetzt zumeist Beobachteten festgestellt.

Ehe ich zu der kritischen Würdigung der letzten Arbeit übergehe führe ich eine von mir angestellte Versuchsreihe an. Dieselbe stammt von einer Versuchsperson S. her, die vor 14 Tagen eine Lungenentzündung überstanden hatte und sich zur Zeit der Untersuchung vollkommen wohl befand. Der Harn wurde in den Zeiten von 5—8½ und 8½—12 Uhr Morgens und 12—5 Uhr am nächsten Morgen gesammelt. Früh um 6¼ Uhr erhielt S. täglich ⅓ l Kaffee und ½ Schrippe, sonst Nichts bis Mittag. Von 5 Uhr früh bis 12 Uhr Mittags lag S. zu Bett. Nachmittags durfte er 2 Stunden ausser Bett sein, die Diät, wie das übrige Verhalten in der Zeit von 12 Uhr Mittags bis 5 Uhr am nächsten Morgen waren an allen Beobachtungstagen die gleichen.

(s. die hierhergehörige Tabelle auf S. 124.)

In dieser Tabelle finden wir, dass die Säurewerthe an den ersten beiden Normaltagen in der Zeit von 8½—12 Uhr ziemlich stark abnehmen, am 3. Tage erhielt S. um 8½ Uhr ein Bad von 30—32° R. und 15 Min. Dauer. Wir finden an diesem Tage in der Zeit von 8½—12 Uhr ein stärkeres Absinken, als an den vorhergehenden Tagen, wenn auch das Verhalten an diesem Tage sich mehr der normalen Abnahme der Säurewerthe am 4. Tage näherte. Dieser 4. Tag war wieder Normaltag und verhielt sich wie die beiden ersten Tage. Am 5. Tage erhielt S. um 8½ Uhr wieder ein Bad von gleicher Beschaffenheit wie

1) Cit. nach Eulenburg's Realencyklopädie. 3. Aufl. S. 608. Bd. 2.

2) l. c. S. 197.

3) l. c. S. 6.

Person S.	Harnmenge.	Absoluter Säurewerth in der angegebenen Zeit.	Relativ. Verhältniss d. Gesammtphosph. z. 2 fachsäuren Phosphat.	Ge-sammt-Phosphat in 100 ccm Harn.	Zweifach-saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.	Bemerkungen.
Zeit.	ccm							
25. Febr.								
5—8 1/2	545	298,44	54,76	0,042 : 0,023		s.	1012	
8 1/2—12	316	107,12	33,92	0,056 : 0,019		a.	1017	
12—5	1140	478,8	42,02	0,138 : 0,058		s.	1021	
26. Febr.								
5—8 1/2	400	158,12	39,53	0,043 : 0,017		n.	1017	
8 1/2—12	265	113,10	42,68	0,082 : 0,035		n.	1020	
12—5	1180	533,36	45,20	0,146 : 0,066		s.	1021	
27. Febr.								
5—8 1/2	765	325,13	42,5	0,04 : 0,017		a.	1011	
8 1/2—12	390	118,68	30,43	0,069 : 0,021		a.	1014	8 1/2 Uhr aBd
12—5	975	401,41	41,17	0,102 : 0,042		s.	1020	30—32° R.
28. Febr.								
5—8 1/2	605	375,1	62,0	0,05 : 0,031		s.	1011	
8 1/2—12	335	167,5	50,0	0,086 : 0,043		s.	1014	
12—5	1610	819,49	59,90	0,11 : 0,056		s.	1017	
29. Febr.								
5—8 1/2	860	368,51	42,85	0,028 : 0,012		a.	1009	
8 1/2—12	250	88,975	35,59	0,059 : 0,022		a.	1016	8 1/2 Uhr Bad
12—5	1280	498,944	38,98	0,118 : 0,046		s.	1020	30—32° R.

früher. Wir sehen diesmal ein starkes Absinken nach dem Bade. An beiden Badetagen waren auch die Harnmengen grösser als an den Normaltagen. Wie erklären sich nun die entgegengesetzten Resultate von Strasser und Kuthy? Zunächst sind dieselben von einer falschen Berechnung ausgegangen, indem sie den relativen Säurewerth in den beiden gleichen Frühperioden unbekümmert um die Harnmenge als richtigen Werth annahmen. Dass jedoch dieser relative Säurewerth mit der Harnmenge multiplicirt werden muss, dürfte aus den vorangegangenen Versuchen klar ersichtlich sein. Berechnen wir die von ihnen gefundenen Resultate nach diesem Modus, so finden wir schon an ihren 3 Vorversuchstagen ohne Bäder, statt der von ihnen als wichtigen Maassstab für die Berechnung constant gefundenen Steigerung der Harnacidität in den Vormittagsstunden ein ganz irreguläres Verhalten. Am 1. Tag (22. Nov.) eine erhebliche, am 2. Tag eine geringe Säurerung, am 3. Tage aber ein erhebliches Absinken. Ferner sehen wir in ihren ersten 6 Versuchen bei warmen Bädern eine Abnahme an 2 Tagen (3. und 5.), während an den übrigen 4 Tagen eine Säurezunahme zu erkennen ist.

Nach derselben Berechnung wirken die kalten Bäder an 2 Tagen (3. und 4.) säurevermehrend, an den beiden andern säurevermindernd. Ebenso ergibt sich bei dem auf S. 4 der Strasser'schen Arbeit erwähnten Fall pro Tag berechnet eine Säureabnahme nach dem warmen Bade, im Verhält-

niss zu dem Normaltage. Ferner müssen wir bei derartigen Versuchen unbedingt verlangen, dass der Einfluss der Bewegung vollständig ausgeschlossen wird, also am besten, wie es in unserem Versuche geschah, in Bettlage untersuchen. Strasser und Kuthy erwähnen aber ausdrücklich, dass „mässige Muskelbewegung, wie es bei klinischen und Laboratoriumsarbeiten unvermeidlich war, nicht ausgeschlossen werden konnte“. Wir wissen jedoch, dass schon durch eine veränderte Körperstellung die Harnsecretion wesentlich beeinflusst wird. Wendt¹⁾ hat gezeigt, dass die Harnsecretion in Seitenlage und ganz besonders in Knieellenbogenlage ganz bedeutend stärker ist als im Sitzen. Quincke²⁾ hat ferner gezeigt, dass „die Vermehrung der Harnsecretion in den ersten 3 Morgenstunden bei nüchternem Magen, die sogen. morgendliche Harnfluth nur bei Bettlage deutlich ist und durch Aufstehen verdunkelt wird, sodass in dem dort angeführten Fall in den morgendlichen Versuchsstunden, die stündliche Harnsecretion ausserhalb des Bettes 45 ccm, bei Bettliegen 138 ccm betrug. Nehmen die Versuchspersonen unmittelbar nach dem Erwachen Getränk zu sich, so wird sich der Getränkurin zu der physiologischen Harnfluth hinzuaddiren. Dasselbe bestätigt Laehr³⁾ und ist auch bei unserer Versuchsperson sehr deutlich ausgesprochen, während die geringen Harnmengen in den Strasser'schen Versuchen sich durch das entgegengesetzte Verhalten derselben erklären. Von Interesse bei derartigen Versuchen an Kranken könnte auch die von Quincke⁴⁾ gefundene Thatsache sein, dass statt der während des Schlafes gewöhnlich eintretenden Verringerung der Harnmenge, eine nächtliche Polyurie und Mehrausscheidung fester Stoffe bei Herzkranken, Nierenkranken, älteren Leuten mit Arteriosklerose, bei Kachektischen und Diabetes insipidus eintritt. Aus obigen Darlegungen können wir daher, soweit man aus diesen beiden Versuchen schliessen kann, eher eine Alkalescenzabnahme nach warmen Bädern annehmen.

Ueber den Einfluss der Muskelarbeit auf den Säuregehalt des Urins liegen nur wenige Angaben vor. Klüpfel⁵⁾ fand dass an einem Arbeitstage durchschnittlich 44,8 pCt. mehr Säure ausgeschieden wurde, als an einem Ruhetage. Die von Sawicki⁶⁾ an 3 Organismen erhaltenen

1) E. Wendt, Ueber den Einfluss des intraabdominalen Druckes auf die Absonderungsgeschwindigkeit des Harns. Arch. der Heilkunde. 1876. Bd. XVII. S. 527.

2) H. Quincke, Ueber den Einfluss des Schlafes auf die Harnabsonderung. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. 1877. Bd. VII. S. 124.

3) H. Laehr, Versuche über den Einfluss des Schlafes auf den Stoffwechsel. Zeitschrift für Psychiatrie. 1890. Bd. 46.

4) Quincke, l. c. S. 240.

5) R. Klüpfel, Ueber die Acidität des Harns bei Ruhe und Arbeit. Hoppe-Seyler's Med.-chem. Untersuchungen. III. 412. 1868.

6) A. Sawicki, Ist der absolute Säuregehalt der Harnmenge an einem Arbeitstage grösser als an einem Ruhetage? Pflüger's Archiv. VI. 285. 1872.

Resultate stimmen mit den Angaben R. Klüpfel's nicht überein. Seine Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Säure pro Tag berechnet, mehr von der Qualität und Quantität der aufgenommenen Nahrung, als von Ruhe und Arbeit abhängig sind.

Noorden¹⁾ fand den absoluten Säuregehalt am Arbeitstage um 34 pCt. höher als am Ruhetage. V. Aducco²⁾ sah bei Hunden nach ermüdender Muskelarbeit den Harn an Acidität verlieren und schliesslich alkalisch werden. Ringstedt³⁾ fand an Arbeitstagen wiederum einen höheren Säuregehalt als an Ruhetagen. Die folgende Tabelle stammt von dem Laboratoriumsdiener D. her, der 4 Tage bei vollständig gleicher Diät und Flüssigkeitszufuhr blieb. Da derselbe an den sog. Ruhetagen gleichfalls im Laboratorium stark beschäftigt war, so fiel der Einfluss, den die Körperstellung allein auf die Harnmenge und indirect auch auf die Säureausfuhr ausübt, vollständig weg. Am 2. Tage (1. März) machte derselbe 3 mal je eine halbe Stunde Uebungen mit ca. 5pfündigen Hanteln, machte ausserdem einen 2 stündigen Marsch und war in den Zwischenzeiten ebenfalls sehr angestrengt thätig. Der Harn wurde von 7 Uhr Morgens bis 7 Uhr Abends, und von 7 Uhr Abends bis 7 Uhr Morgens abgetheilt gesammelt.

Pers. D.	Harnmenge.	Absoluter Säurewerth in der angegebenen Zeit.	Relatives Verhältniss d. Gesamtniss d. 2fachen sauren Phosphat.	Ge-sammt-Phosphat in 100 ccm Harn	Zweifach-saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.
Zeit.							
29. Febr.							
Tag	1450	604,07	41,66	0,084 : 0,035		a.	1015
Nacht	550	280,775	51,05	0,19 : 0,097		amph.	1023
1. März.							
Tag	1920	850,176	44,28	0,07 : 0,031		a.	1011
Nacht	750	360,450	48,06	0,129 : 0,062		s.	1017
2. März.							
Tag	1240	718,58	57,95	0,088 : 0,051		s.	1011
Nacht	585	252,72	43,20	0,206 : 0,089		s.	1023
3. März.							
Tag	1330	488,775	36,75	0,117 : 0,042		a.	1015
Nacht	640	311,424	48,06	0,224 : 0,109		s.	1020

Wir sehen also nach Muskelbewegung am 1. März sowohl eine erhöhte Harnmenge, wie ein erhöhte Säureausscheidung auftreten. —

1) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 130.

2) V. Aducco, cit. nach Maly's Jahresberichten. 1887. S. 179.

3) Ringstedt, l. c. S. 197.

Die nächstfolgende Untersuchungsreihe beschäftigt sich mit dem in der Praxis vielfach angewandten Citronensaft. In derselben sind die 4 ersten Tage die Normaltage. Diät, Flüssigkeitszufuhr, Ruhe und Bewegung waren an allen Tagen die gleichen.

Pers. L.	Harnmenge.	Absoluter Säurewerth pro Tag.	Relativ. Verhältniss d. Gesamtphosph. z. 2 fachsäuren Phosphat.	Gesamt-Phosphat in 100 ccm Harn.	Zweifach-saures Phosphat	Reaction.	Spec. Gewicht.
Datum.							
21.	1740	1034	59,4	0,148 : 0,086		s.	1018
22.	1820	1059,24	58,20	0,134 : 0,078		s.	1015
23.	2280	1580,04	69,29	0,114 : 0,079		s.	1011
24.	2350	1574,5	67,02	0,094 : 0,063		s.	1019
25.	2210	1207,765	54,65	0,086 : 0,047		n.	1012
26.	—	—	—	—		—	—
27.	2560	1452,288	56,75	0,104 : 0,059		s.	1016
28.	2950	1504,5	51,0	0,10 : 0,051		n.	1014
29.	2670	1676,76	62,76	0,094 : 0,059		s.	1013
30.	1590	965,925	60,75	0,13 : 0,079		s.	1018
31.	2190	1013,97	46,29	0,108 : 0,05		s.	1007

Am 25. erhielt die sonst gesunde Versuchsperson Abends den Saft von 4 Citronen, am 26. u. 27. von je 8 Citronen; am 28 keinen Citronensaft, am 29. u. 30. wieder den Saft von je 8 Citronen. Der Harn am 26. ging für die Untersuchung verloren.

Aus diesen Versuchen können wir den Schluss ziehen, dass bei Berücksichtigung der Harnmengen ein wesentlicher Einfluss auf den Säurestoffwechsel nicht zu constatiren ist, was insofern auch erklärlich ist, da die Citronensäure im Körper verbrannt wird und der geringe Aschengehalt des Citronensaftes keine nennenswerthe Wirkung ausüben kann.

Meine Untersuchungen an Kranken sind zu gering, um ein Urtheil abgeben zu können. Ich will hier nur erwähnen, dass ich in einem Falle von Carcinom sehr geringe absolute Säurewerthe erhalten habe. An einem Tage bei einer Harnmenge von 1050, den Säurewerth von 274,16, am nächsten Tage bei einer Harnmenge von 1508 den Säurewerth von 671,29. Pat. lag zu Bett und hatte an beiden Tagen die gleiche, etwas subnormale Diät.

Lieblein¹⁾ fand bei 10 diabetischen Harnen im Mittel 57,06 pCt. als relativen Säurewerth. Nehmen wir eine durchschnittliche Harnmenge von 3000 ccm beim Diabetes an, so wäre der absolute Säurewerth 1711,80, also immerhin etwas erhöht. Von Interesse dürfte es auch sein, dass ich in einem Falle von Pentos-

1) Lieblein, l. c. S. 79.

urie, jener eigenthümlichen, von Salkowski¹⁾ zuerst beschriebenen Stoffwechselanomalie, bei der sich nur Pentose (ca. $\frac{3}{4}$ pCt.) und keine Dextrose im Harn fand, bei einer Harnmenge von 900 ccm als absoluten Säurewerth 616,23 pro Tag fand. Dieser Fall, den ich durch die Güte des Herrn Collegen F. Blumenthal auf seinen Säurewerth untersuchen konnte, hatte immer normale Harnmengen. Es handelte sich um einen Herrn, der von der Lebensversicherung wegen Zuckerkrankheit abgewiesen worden war. Vielleicht dürfte die Untersuchung der Harnacidität auch in diesen Fällen berufen sein, ein weiteres charakteristisches Merkmal im Vergleich zu dem wirklichen Diabetes abzugeben. — Ueberhaupt scheint durch das von uns gefundene Verhalten bei der Diurese (Vermehrung der absoluten Säurewerthe bei grossen Harnmengen, Retention von Säure bei geringen Harnmengen) der bekannte klinische Begriff der Säureintoxication besonders bei urämischen Zuständen eine weitere Stütze erfahren zu haben. Jaksch²⁾ erwähnt, „dass selbst in den Fällen von Urämie, in denen die Harnmengen nicht abnehmen, die Dichte des Harns immer sehr beträchtlich verringert war. Nicht selten geht eine allmälige Abnahme der Dichte des Harns den urämischen Anfällen tagelang voraus, und unter Umständen kann dieses Symptom den Arzt auf eine beginnende urämische Intoxication aufmerksam machen. Zwischen dem Stoffwechsel eines Nierenkranken und eines Urämischen bestehen in Bezug auf die verminderte Ausführung von Harnbestandtheilen, vor allem der Salze, nicht qualitative, sondern nur quantitative Unterschiede.“ Fleischer³⁾ hat gleichfalls bereits thatsächlich nachgewiesen, dass bei Erkrankung der Niere der Harn an festen Bestandtheilen, insbesondere an Phosphorsäure ärmer wird. — Schliesslich möchte ich diese Methode auch zur Prüfung der Wirkungsweise derjenigen Arzneimittel empfehlen, die zwar als Blutgifte bekannt, doch allenthalben als Therapeutica gebraucht werden. Ich erwähne hier unter anderen nur die chlorsauren Salze, das Amylnitrit, Antifebrin und Phenacetin.

Die Angabe von Lieblein⁴⁾, dass der Harn, welcher von der Gesammtphosphorsäure nur 34,91 pCt. im zweifachsauren Phosphat enthielt, auf Lakmuspapier amphoter, alle Harne mit höheren Werthen sauer reagierten, konnte ich in meinen Versuchen nicht bestätigen. In

1) E. Salkowski, Ueber die Pentosurie, eine neue Anomalie des Stoffwechsels. Berliner klin. Wochenschrift. 1895. S. 664. — F. Blumenthal, Klinische Beobachtung über Pentosurie. Berliner klin. Wochenschrift. 1895. S. 567.

2) R. v. Jaksch, Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. 22. 2. Aufl. S. 92. Klin. Diagnostik. 2. Aufl. S. 216.

3) Fleischer, Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 29. S. 129.

4) Lieblein, l. c. S. 79.

den Versuchen am 19. und 30. December, und am 20., 22. und 27. Februar fanden wir alkalische Reaction bei sehr hohen Werthen, in einem Falle (19. December) sogar bei einem relativen Säurewerth von 76,50 pCt. Andererseits fanden wir bei verhältnissmässig niedrigeren Werthen saure Reaction, in einem Falle, am 19. Februar, sogar bei 34,30 pCt. relativem Säurewerth. Dies sonderbare Verhältniss dürfte ausser in dem bekannten Verhalten der Phosphate gegen Lakmus darin seine Erklärung finden, dass, wie bereits erwähnt, in einem Gemisch schwacher Säuren, starker Basen und indifferenter neutraler Körper die relative chemische Affinität sehr verschiedenwerthig sein kann. Schliesslich will ich noch bemerken, dass die Harne vor der Untersuchung mit Chloroform versetzt und nie trüb von einem Phosphatsediment waren, da dieses sonst, wie Lieblein¹⁾ angegeben hat, vorher erst durch eine Säure in Lösung zu bringen wäre. Der Stuhlgang war bei sämmtlichen Personen in allen Versuchen ein normaler.

Die Ergebnisse dieser Arbeit resumiren sich also in folgenden Punkten:

1. Die absoluten Säurewerthe während des Tages sind am Vormittag am grössten, am Nachmittag gewöhnlich niedrig; in der Nacht halten sie eine mittlere Höhe inne.

2. Die Mittagsmahlzeit, unbeeinflusst von der Flüssigkeitsaufnahme, setzt die Säurewerthe im Harn in den nächsten 4—6 Stunden herab. Bemerkenswerthe Unterschiede einer gemischten, vegetabilischen oder vorwiegenden Fleischnahrung liessen sich nicht constatiren.

3. Die Diurese setzt die relativen Säurewerthe im Harn herab, vermehrt aber indirect die Säureausfuhr in bedeutendem Maasse. Eine zu geringe Durchspülung der Gewebe hält umgekehrt Säure im Körper zurück. Daher ist bei Untersuchungen mit dieser Methode, welche namentlich kleinere Zeitabschnitte verfolgen, auf eine gleichmässige, geringe Flüssigkeitszufuhr ein besonderes Gewicht zu legen.

4. Warme Bäder von 30—32° R. scheinen die Säureausfuhr zu verringern.

5. Muskelarbeit scheint die Harnmengen und die Säureausfuhr zu erhöhen.

6. Citronensaft übt keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die Säureverhältnisse des Harns aus.

Wir haben also auf die uns gestellten Fragen mit dieser Methode eine ganz präzise Antwort erhalten. Da dieselbe theoretisch fest begründet und praktisch brauchbar ist, so dürfte es sich aus den in der

1) l. c. S. 88.

Einleitung angegebenen Gründen empfehlen, dieselbe auch bei den Fragen anzuwenden, die man bisher mit der Alkaleszenzbestimmung des Blutes zu lösen suchte. Der weitere Ausbau der Methodik dieser Untersuchung und deren Anwendung bei den verschiedensten chronischen Erkrankungen dürfte ein dankenswerthes Feld für weitere Untersuchungen bieten, wozu ich durch diese Arbeit eine kleine Anregung gegeben zu haben glaube.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Sal-kowski, in dessen Laboratorium der praktische Theil, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Klemperer, auf dessen Abtheilung der klinische Theil dieser Arbeit gemacht wurde, für ihre vielseitige anregende Unterstützung meinen ergebensten Dank zu sagen.

VIII.

Die Ausscheidung der Alloxurkörper bei Gicht und Schrumpfniere.

Von

Dr. **Otto Rommel.**

Das grosse Interesse, welches in letzter Zeit sich den Ausscheidungsverhältnissen der Alloxurkörper bei Gicht und Nephritis zuwendet, dürfte es rechtfertigen, wenn ich im Folgenden die Bestimmungen mittheile, die ich auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Privatdoc. Dr. Klemperer an zwei Patienten der I. med. Klinik angestellt habe.

Bekanntlich hat Kolisch die Meinung vertreten, dass bei Gicht die Menge der ausgeschiedenen Alloxurkörper stets vermehrt sei; die Quantität der Harnsäure sei um so geringer, je mehr die Nieren afficirt seien; denn bei Nephritis steigt nach Kolisch die Menge der Alloxurbasen. Jüngst hat Schmoll unter Leitung von Klemperer in einem Gichtfalle eine durchaus nicht die mittlere Höhe übersteigende Menge von Alloxurkörpern constatirt. In neueren Untersuchungen hat Weintraud (Charité-Annalen, Bd. XX) gezeigt, dass die Alloxurkörperausscheidung in Fällen chronischer Gicht gegenüber der Norm weder erheblich erhöht noch erheblich vermindert sei. Bei sehr heruntergekommenen Individuen mit geringem Eiweissumsatz sind die absoluten Alloxurkörper-N-Werthe zuweilen geringer als beim Gesunden. Nur im Anschluss an den acuten Gichtanfall kommt es nach Weintraud gelegentlich zu sehr starker Vermehrung der Alloxurkörperausscheidung im Urin.

Der von mir untersuchte Fall betrifft den Pat. Zander, welcher seit Jahren an typischen Gichtanfällen leidet, welche sich unter dem Einfluss chronischer Bleivergiftung entwickelt hat; dieser Fall ist in der Arbeit von Lüthje über Bleigicht (Zeitschrift für klin. Med., 29. Bd. S. 278) beschrieben. Pat. ist seit October 1895 wieder in der Charité, hat erneute Gichtanfälle überstanden und bietet die zweifellosen Zeichen der Granularatrophie (Herzhypertrophie, harter Puls, im Urin 1—2 pM. Eiweiss, im spärlichen Sediment einige Cylinder). Pat. hat vielfältige Symptome von Urämie (oft Erbrechen, sehr starke Kopfschmerzen, Retinitis, Zustände von Melancholie). Ein genauer Stoffwechselversuch ist wegen des öfteren Erbrechens nicht möglich, auch lässt sich gleichmässige Nahrungsaufnahme nicht erzielen. Dagegen wurde der Urin sehr genau gesammelt und nach vorheriger Enteiweissung nach den bekannten Methoden analysirt.

Tabelle I. (Pat. Zander.)

I. Periode.

Datum.	Urinmenge.	Spec. Gewicht.	Gesamt-N.	Alloxurkörper-N.	Harnsäure-N.	Harnsäure.	Xanthinbasen-N.	Xanthinbasen-N. Harnsäure-N.	Xanthinbasen-N. Alloxurkörper-N.	Alloxurkörper-N. Gesamt-N.	Bemerkungen.
25. Nov.	1750	1012	9,8	0,2748	0,217	0,651	0,0578	1 : 3,8	1 : 4,8	1 : 35,66	Pat. erhielt tägl. $\frac{2}{3}$ l Suppe, $\frac{2}{3}$ l Kaffee, 1 l Milch, 2 Weissbrödchen, 200 g Kartoffeln, 70 g Fleisch.
26. "	2200	1011	10,47	0,2992	0,2112	0,6336	0,0800	1 : 2,6	1 : 3,7	1 : 34,99	
27. "	2630	1011	12,15	0,3503	0,2525	0,7575	0,0978	1 : 2,6	1 : 3,6	1 : 34,68	
28. "	3000	1009	11,76	0,3450	0,2460	0,7380	0,0990	1 : 2,5	1 : 3,5	1 : 34,08	
29. "	2700	1011	11,875	0,3672	0,2705	0,8115	0,0967	1 : 2,8	1 : 3,8	1 : 32,33	
30. "	2750	1010	11,61	0,3519	0,2536	0,7608	0,0983	1 : 2,6	1 : 3,6	1 : 32,99	

II. Periode.

3. Dec.	2400	1011	9,07	0,3364	0,2287	0,6861	0,1077	1 : 2,1	1 : 3,1	1 : 26,96	Patient bekommt $\frac{2}{3}$ l Suppe, $\frac{2}{3}$ l Kaffee, 2 Weissbrödchen, 200 g Fleisch. Die Nahrungsaufnahme ist gering u. unregelmässig. Pat. fühlt sich schlecht.
4. "	1500	1011	7,56	0,2607	0,1839	0,5517	0,0768	1 : 2,4	1 : 3,4	1 : 28,99	
5. "	2000	1011	7,84	0,4260	0,290	0,870	0,136	1 : 2,2	1 : 3,1	1 : 18,40	
6. "	2300	1011	5,70	0,377	0,2691	0,8073	0,1079	1 : 2,4	1 : 3,5	1 : 15,38	
7. "	2200	1010	8,90	0,2992	0,2173	0,6519	0,0819	1 : 2,6	1 : 3,7	1 : 29,74	
8. "	2000	1011	8,96	0,2860	0,2004	0,6012	0,0856	1 : 2,4	1 : 3,3	1 : 31,32	
9. "	1800	1011	8,06	0,3128	0,2182	0,6546	0,0946	1 : 2,7	1 : 3,3	1 : 25,76	
10. "	2400	1010	11,08	0,3432	0,2422	0,7266	0,1010	1 : 2,4	1 : 3,4	1 : 32,28	
11. "	2000	1014	9,74	0,319	0,248	0,744	0,071	1 : 3,5	1 : 4,3	1 : 30,53	
12. "	2000	1013	9,8	0,3308	0,234	0,702	0,096	1 : 2,6	1 : 3,4	1 : 29,62	

III. Periode.

10. Jan.	2600	1010	12,08	0,6448	0,4862	1,4586	0,1586	1 : 3	1 : 4,07	1 : 18,73	Pat. fühlt sich besser u. isst regelmässiger. Diät w. i. d. 2. Periode. An d. ersten Tagen erhält Pat. 500 Thymus. Er hat nicht die ganze Menge gegessen, doch konnte die wirkl. verzehrte Menge nicht genau festgest. werden.
11. "	2200	1011	12,93	0,4886	0,2794	0,8882	0,2092	1 : 1,3	1 : 2,33	1 : 26,46	
12. "	2000	1012	12,60	0,3640	0,311	0,933	0,053	1 : 5,86	1 : 6,86	1 : 34,61	
13. "	2200	1012	13,50	0,4990	0,383	1,149	0,116	1 : 3,3	1 : 4,34	1 : 27,05	
14. "	1200	1018	10,34	0,3595	0,2412	0,7236	0,1183	1 : 2	1 : 3,04	1 : 28,76	
15. "	1800	1012	10,8	0,459	0,261	0,783	0,198	1 : 1,32	1 : 2,31	1 : 23,53	
16. "	1000	1015	10,6	0,301	0,222	0,666	0,079	1 : 2,96	1 : 4,01	1 : 35,21	

Epikrise. In einem zweifellosen chronischen Gichtfall ist nur eine mittlere Höhe der Alloxurausscheidung zu constatiren. Trotz gleichzeitiger vorgeschrittener Granularatrophie sind die Harnsäurewerthe denen eines Gesunden entsprechend, augenscheinlich nicht vermindert, während die Alloxurbasen nicht als vermehrt zu betrachten sind.

Es wird danach wohl nicht angängig sein, die Gicht als die Krankheit der „Alloxurdiathese“ zu bezeichnen, und man wird wohl anerkennen müssen, dass die Bestimmung der Alloxurkörper zur Erklärung der Gicht bisher keine wesentlichen Gesichtspunkte geliefert hat.

Der zweite Fall betrifft eine typische Granularatrophie aus unbekannter Ursache, der Patient hat niemals an Gicht oder Bleivergiftung gelitten.

Gerntke ist ein 46jähriger Arbeiter, der seit 2 Jahren Albuminurie hat; dieselbe ist 1894 in der Senator'schen Klinik festgestellt worden, welche Pat. wegen heftiger Kopfschmerzen aufsuchte. Er ist seitdem in vielen Hospitälern gewesen.

Im Februar hat er mehrmals tiefe Ohnmachten gehabt und hat deswegen die Charité aufgesucht.

Pat. ist kräftig und gut genährt, hat reichlichen hellen Urin mit 1—2 pM. Eiweiss, sehr harten Puls, deutliche Herzhypertrophie. Die Bestimmungen habe ich in der Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II. (Pat. Gerntke.)

Datum.	Urinmenge.	Spec. Gewicht.	Gesammt-N.	Alloxurkörper-N.	Harnsäure-N.	Harnsäure.	Xanthinbasen-N.	Xanthinbasen-N. Harnsäure-N.	Xanthinbasen-N. Alloxurkörper-N.	Alloxurkörper-N. Gesammt-N.	Bemerkungen.
21. März.	3600	1016	19,35	0,5904	0,3934	1,1802	0,1970	1 : 1,99	1 : 2,99	1 : 32,77	Diät: 2 l Milch, 320 g Fleisch, 200 g Kar- toffeln, $\frac{2}{3}$ l Suppe, 2 Weissbrödchen.
22. "	3000	1018	17,45	0,6457	0,3542	1,0626	0,2915	1 : 1,22	1 : 2,22	1 : 27,02	
23. "	3000	1017	27,72	0,5130	0,3867	1,1601	0,1263	1 : 3,04	1 : 4,04	1 : 54,03	
24. "	3400	1016	25,22	0,4852	0,3859	1,1577	0,0993	1 : 3,88	1 : 4,89	1 : 51,97	
25. "	3400	1016	22,85	0,5005	0,3883	1,1549	0,1123	1 : 3,46	1 : 4,46	1 : 45,65	
26. "	4400	1015	21,41	—	—	—	—	—	—	—	
27. "	4000	1018	22,40	0,5440	0,4232	1,2696	0,1208	1 : 3,5	1 : 4,5	1 : 41,17	

Epikrise. Hier ist ein völlig gichtfreier Patient, der übernormale Alloxur-
mengen ausscheidet. Hieraus ist wohl ersichtlich, dass auch ohne Gicht, ohne hohen
Nucleingehalt der Nahrung und ohne Leukocytolyse eine „Alloxurdiathese“ statthaben
kann. Die ausserordentlich hohen Harnsäurewerthe in einem Falle hochgradiger
Nierenerkrankung zeigen, wie wenig berechtigt die Theorie ist, welche die Harnsäure-
bildung allein in die Nieren verlegt.

Es dürfte nun wohl mit Bestimmtheit auszusagen sein, dass die Theorien von
Kolisch über die Beziehungen der Alloxurkörper bei Gicht und Nephritis dem that-
sächlichen Verhältniss nicht entsprechen.

IX.

Beiträge zur Kenntniss der Alloxurkörperausscheidung.

Von

Dr. **Lüthje.**

I. Alloxurkörperausscheidung bei Bleiintoxication.

Die im vorigen Jahre auf Veranlassung des Herrn Oberarztes Dr. Klemperer angestellten Untersuchungen¹⁾ über den Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung hatten vor allem den Zweck, die von Garrod und später von Bouchard mit unzureichenden Methoden hinsichtlich dieser Frage gefundenen Resultate zu controliren und event. richtig zu stellen. Bekanntlich hatte sich seit den Garrod'schen Versuchen, wenigstens hinsichtlich der Bleigicht, bis auf heute die Ansicht erhalten, dass das Auftreten der Gicht auf der Basis einer Bleiintoxication die Folge einer von letzterer abhängigen Retention der Harnsäure im Organismus sei. Meine Untersuchungen hatten das Ergebniss, dass ich mit Sicherheit, wie ich glaube, schon damals behaupten konnte, eine solche Retention finde durch Bleivergiftung nicht statt. Ein kleiner Hund von ca. 3500 g Gewicht zeigte, nachdem er 64 Tage lang steigende Dosen von Plumb. acet. erhalten hatte (insgesammt 5,3925 g), keine bemerkenswerthen Veränderungen der Harnsäureausscheidung gegenüber der Norm. Am 64. Tage der Intoxication trat ein heftiger Anfall von Bleiepilepsie ein, und die Untersuchungen wurden dann abgebrochen.

Derselbe Hund wurde dann aus anderen Gründen weiter mit Blei vergiftet, und zwar bekam er bis zum 1. Februar dieses Jahres mit Unterbrechungen insgesammt 11,82 g. Plumb. acet. in einzelnen Dosen von 0,06 g. Die Unterbrechungen waren nöthig wegen der wiederholten, zeitweilig mehrere Tage dauernden Anfälle von Epilepsia saturnina. Es

1) Siehe Zeitschrift für klin. Medicin.

schien mir wünschenswerth jetzt, nachdem der Hund die ausgesprochensten Symptome einer chronischen Bleiintoxication zeigt, noch einmal die Harnsäureausscheidung zu prüfen. Er wurde daher längere Zeit hindurch auf die bei der früheren Untersuchung aufgenommene Nahrung gesetzt und dann an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf die Harnsäureausscheidung hin untersucht. Zugleich wurde die Alloxurkörperbestimmung gemacht. Die Resultate waren folgende:

Tabelle I.

Datum.	Urinmenge	Spec. Gewicht	React.	Gesamt-Harnsäure	Harnsäure-N	Alloxurkörper-N	Xanthinbasen-N
1. Februar	570	1022	s.	0,0316	0,0105	0,0479	0,0374
2. „	443	1020	s.	0,0218	0,0072	0,0285	0,0213
3. „	510	1022	s.	0,0256	0,0085	0,0428	0,0343

Es zeigt sich also, dass auch jetzt die Nieren von ihrem Vermögen, Harnsäure durchzulassen, noch nichts verloren hatten. Die Harnsäurewerthe übersteigen sogar den Durchschnittswerth der früheren Untersuchungsperiode.

Die Bestimmung der Alloxurkörper ergab auch bei diesem Hunde das auffallende Resultat, dass sich die Basen mit ausserordentlich hohen Werthen an der Zusammensetzung der Alloxurkörper betheiligen, während ich bei dem grossen Hund das Verhältniss von $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Xanthinbasen-N}}$ wie 1 : 1 gefunden hatte, bildet hier der N-Gehalt der Basen gar das Dreifache des Harnsäure-N.

Freilich darf ich nicht unerwähnt lassen, dass bei diesem Hunde jetzt eine ausgesprochene Nephritis vorliegt, die sich durch eine ziemlich starke Albuminurie dokumentirt. Es sind also die Verhältnisszahlen von Harnsäure-N und Xanthinbasen-N hier für die Beurtheilung physiologischer Zustände nicht verwerthbar. Der Alloxurkörperbefund wäre also in diesem Falle eher geeignet, die Kolisch'schen Befunde zu stützen.

Ebenso wenig wie bei dem kleinen Hund ergab auch die wieder-aufgenommene Harnsäurebestimmung bei dem grossen Hunde ein wesentlich von dem früheren verschiedenes Resultat. Der Durchschnittswerth aus acht Tagen betrug damals bei Fleischkost (ohne Blei!) 0,2665 g und die Einzelwerthe nach einer 64tägigen Intoxicationszeit (insgesamt 19,2 g Plumb. acet.) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,2211 und 0,1982 g. Vom 2. bis 5. März dieses Jahres waren die Harnsäurewerthe, nachdem der Hund in der Zwischenzeit weitere 18,4 g Plumb. acet. bekommen hatte, an den einzelnen Tagen 0,1987, 0,3603, 0,2478 und 0,2407.¹⁾ Eine Harnsäureretention fand also sicher nicht statt.

1) Die Kost des Hundes war bei diesen Untersuchungen dieselbe wie früher;

II. Milzfütterung.

Nachdem durch die Arbeiten Weintraud's der vermehrende Einfluss nucleinreicher Nahrung auf die Alloxurkörperbildung bewiesen war, suchte Umber¹⁾ die Wirkung anderer Nahrungsmittel — Weintraud verfütterte bekanntlich Thymus — durch Bestimmung der Alloxurkörperausscheidung zu ermitteln. Umber gab in der Nahrung verschiedenen Versuchspersonen Thymus, Leber, Kalbsniere, Kalbshirn und Milch, indem er diese Substanzen immer mit annähernd äquivalenten Mengen (bezüglich des N-Gehalts) für einander einsetzte. Zunächst konnte er die Weintraud'schen Angaben in Betreff der Thymusnahrung bestätigen; es stellte sich jedoch heraus, dass eine unter ein bestimmtes Gewichtsmaass hinausgehende Thymusmenge die Alloxurkörperausscheidung unbeeinflusst liess. 500 g Leber bewirkten bei einer Versuchsperson eine erhebliche Steigerung der Harnsäureausfuhr, bei einer anderen nur geringe. Kalbshirn und Kalbsniere zeigten sich ziemlich indifferent, während bei Milchnahrung die Alloxurkörperausscheidung ziemlich erheblich sank.

Zum Theil aus den oben erwähnten Gründen, zum Theil auch weil ich glaubte, dass eine Erweiterung derartiger Fütterungsversuche nicht unerwünscht sei, unternahm ich an einem Hunde eine Untersuchungsreihe mit Milzfütterung. In den Umber'schen Versuchen war eine solche unterlassen worden wegen der Schwierigkeiten, die sich bei der Darreichung von Milznahrung an Menschen herausstellten.

A priori musste man erwarten, durch Fütterung von Milz eine bedeutende Vermehrung der Harnsäure- resp. Alloxurkörperausscheidung zu erzielen. Denn aus den Untersuchungen Kossel's²⁾ über den Nucleinreichthum der einzelnen thierischen Organe ergab sich, dass die Milz obenan steht. Aus ihr liess sich mittelst der von ihm angegebenen Methode die grösste Menge von Nucleinphosphor darstellen (eine Thymusuntersuchung wurde nicht gemacht).

Schon früher wurden ähnliche Fütterungsversuche gemacht; es wurde jedoch nicht das Milzgewebe selbst, sondern das aus demselben

an den letzten beiden Tagen wurde das Pferdefleisch (1 Pfd.) durch ein Pfund Milz ersetzt. Ich wollte künstlich die Harnsäureausfuhr steigern, und da Thymus nicht zur Hand war, nahm ich in der Erwartung, damit denselben Erfolg zu haben, Milz. Da der Erfolg jedoch ausblieb und dies möglicherweise darauf hindeuten konnte, dass die Nieren hier in der That das Vermögen, grössere Harnsäuremengen auszuschcheiden, verloren hätten, prüfte ich zur Entscheidung den Einfluss von Milzfütterung bei einem gesunden Hunde. Doch auch hier blieb der Erfolg ein negativer. Die diesbezüglichen Tabellen sind im zweiten Abschnitt enthalten.

1) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXIX. H. 1 u. 2.

2) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. VII. S. 7.

dargestellte Nuclein verfüttert. Die dabei erhaltenen Versuchsergebnisse tragen das Merkmal sehr vieler Untersuchungen über Harnsäureausscheidung: sie widersprechen sich. Stadthagen¹⁾ und Gumlich erhielten bei Eingabe von Nuclein keine Harnsäurevermehrung — Horbaczewski dagegen erzielte eine solche; freilich wurden die Versuche der ersten beiden Autoren an Hunden gemacht, während Horbaczewski²⁾ seine Untersuchungen an Menschen anstellte (wenigstens zum grossen Theil). Der Hundeorganismus reagirt jedoch in derselben Weise auf Thymusnahrung wie der Mensch, wie ich es in einer früheren Arbeit nachweisen konnte, warum sollte also bei der Verarbeitung reinen Nucleins in den Stoffwechselvorgängen ein Unterschied bestehen zwischen Mensch und Hund? Und doch der Widerspruch in den Resultaten!

Ich will gleich hier bemerken, dass auch Horbaczewski's Versuche nicht alle mit derselben Entschiedenheit ausfielen. Während sich bei einem hungernden Manne bereits zwei Stunden nach Einnahme von Nuclein eine deutliche Zunahme der Harnsäureausscheidung zeigt, gab ein zweiter analoger Versuch „ein weniger entscheidendes Resultat“. In einem dritten Versuch waren die Harnsäurezahlen während der Normaltage: 0,981; 0,912; 0,981; 1,017. Am 5. Tage wurden 5 g Milzpulpanuclein in Wasser suspendirt gegeben. Die Harnsäureausscheidung betrug hierauf 1,211 g. In einem 4. Versuch waren die Werthe an den Normaltagen 0,699; 0,758; 0,670; 0,737; 0,721; 0,861. Dann wurden 10 g Milzpulpanuclein gegeben und die Harnsäurewerthe gestalteten sich folgendermassen: 1,000; 0,951; 0,813; 0,783; 0,704. Sehr bedeutende Schwankungen traten also trotz der ausserordentlich grossen Nucleinzufuhr nicht auf. Zweifellos und entscheidend wurde eine Vermehrung der Harnsäureausfuhr bei einem Kaninchen constatirt: dasselbe schied an zwei Tagen 7 resp. 8 mg Harnsäure aus und, nachdem 0,75 g Nuclein subcutan injicirt waren, am dritten Tage 25,8 mg, also mehr als das Dreifache.

Bei meinem Hunde war die Versuchsanordnung folgende: Der Hund wurde zunächst ins N-Gleichgewicht gesetzt; dann wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen (natürlich stets bei gleicher Kost) die N-Ausscheidung (Kjeldahl), die Alloxurkörperausscheidung (Krüger-Wulff) und die Harnsäureausscheidung (Ludwig-Salkowski, gewichtsanalytisch!) bestimmt. Hierauf wurden an weiteren fünf Tagen das Fleisch der Nahrung (1 Pfund) durch 1 Pfund Milz ersetzt und dieselben Bestimmungen wiederholt. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle enthalten.

1) Virchow's Archiv, Bd. 109. S. 390.

2) Wiener Sitzungsberichte. Bd. 100. Abthl. III. S. 89 ff.

Tabelle II.

Datum.	Urinmenge	Spec. Gew.	Reaction	Gesammt-N- ausscheidung	Durch- schnitt (zwei- tägig)	Gesammt- Harnsäure	Alloxur- körper-N	Harnsäure-N	Xanthin- basen-N	Harnsäure-N Xanthinbas.-N	Bemerkungen
25. V.	1520	1017	s.	16,3856	} = 17,4793	0,0763	0,1319	0,0254	0,1065	0,23 : 1	} Fleischtage
26. V.	1610	1019	s.	18,5730		0,0744	0,1375	0,0245	0,1130	0,22 : 1	
27. V.	1320	1017	s.	12,2128	} = 17,4804	0,0861	0,1312	0,0287	0,1025	0,28 : 1	
28. V.	1770	1019	s.	22,7481		0,0843	0,2156	0,0284	0,1872	0,15 : 1	
29. V.	1960	1019	s.	21,0739	} = 18,9289	0,0788	0,1948	0,0263	0,1685	0,16 : 1	
30. V.	1590	1019	s.	16,7840		0,1067	0,1714	0,0356	0,1358	0,26 : 1	} Milztage
31. V.	1840	1018	s.	19,8867	} = 19,7513	0,0822	0,1932	0,0274	0,1658	0,17 : 1	
1. VI.	1600	1018	s.	19,6160		0,1059	0,1411	0,0353	0,1058	0,34 : 1	
2. VI.	1730	1017	s.	16,5664	} = 17,3949	0,0626	0,3124	0,0209	0,2915	0,07 : 1	
3. VI.	1670	1020	s.	18,2234		0,0588	0,1964	0,0196	0,1768	0,11 : 1	

In der Alloxurkörperausscheidung beider Perioden zeigt sich also kaum ein Unterschied; nur an einem Tage fand sich während der Milzperiode ein unverhältnissmässig hoher Werth, der um so auffallender ist, als er allein auf eine Steigerung der Xanthinbasenausscheidung zurückzuführen ist.

Dieser vereinzelt hohe Werth berechtigt jedoch gewiss nicht, in der vorliegenden Untersuchungsreihe von einem vermehrenden Einfluss der Milzfütterung auf die Alloxurkörperausscheidung zu sprechen, denn an allen übrigen Tagen finden sich normale Werthe.

Dass das Verhältniss zwischen Harnsäure und Xanthinbasen sich beinahe umgekehrt wie beim Menschen verhält, zeigt sich auch in diesem Falle.

Es entsteht nun die Frage: giebt es eine Erklärung für die bei den bisher gemachten Fütterungsversuchen, man kann fast sagen, überhaupt bei allen Untersuchungen, die sich mit den Harnsäureausscheidungsverhältnissen beschäftigen, entstandenen Widersprüche? Es giebt ja kaum einen Punkt in der Erforschung der Harnsäure- resp. der Alloxurkörperausscheidungsverhältnisse, der in allen jedesmal diesen Punkt betreffenden Versuchen stets in demselben Sinne und mit derselben Entschiedenheit beantwortet werden konnte. Ich erinnere beispielsweise an die verschiedenartigen Resultate, die man hinsichtlich der Harnsäureausscheidung im Verlaufe der Gicht erhalten hat; ich erinnere ferner an die Widersprüche, die die Untersuchungen über den Einfluss von Alkalien ergeben haben: Hermann leugnet einen solchen Einfluss überhaupt, Haig und Clar constatirten eine Vermehrung, Salkowski eine Verminderung der Harnsäureausscheidung bei Zufuhr von Alkalien. Während Kussmanoff die Harnsäurewerthe im Urin bei Milchdiät nicht beeinflusst fand, konnte Umber zeigen, dass die Harnsäureausfuhr bei vorwiegender Milchdiät sank; er stellte somit die vor den Kussmanoff'schen

Versuchen geltende Ansicht wieder her. Kolisch fand bei Nephritis eine Verminderung der Harnsäurewerthe und brachte sich dadurch zu früheren Autoren (Frerichs, Stadthagen, van Ackeren und von Noorden) in Gegensatz — kürzlich sind durch andere Untersuchungen wieder die Kolisch'schen Sätze umgestossen worden (Klemperer, Zuelzer u. A.) Bei Anaemia gravis finden sich bei von Noorden Harnsäurewerthe wie 0,69 — 0,93 — 0,48 — 2,25 (!) — 1,11 — 1,68 — 1,8 — 1,6 — 1,3 verzeichnet. Brandenburg giebt an, bei derselben Krankheit die Alloxurkörperwerthe vermindert gefunden zu haben. Nach den bekannten Untersuchungen von Frerichs und Wöhler, die neuerdings von Weintraud mit gleichem Resultate wiederholt wurden, wird dem Körper einverleibte Harnsäure verbrannt und erscheint nicht als Harnsäure im Urin wieder — Haig bestreitet dies. Derartige Beispiele lassen sich häufen.

Aber ganz abgesehen von den Widersprüchen in den Resultaten, die bei so verschiedenen Versuchsobjecten gewonnen sind — auch die grossen Schwankungen innerhalb der physiologischen Grenzen und die Verschiedenheit der Werthe bei einem und demselben Individuum (trotzdem die äusseren Lebensbedingungen nicht verändert sind) verlangen nach einer Erklärung, und bevor diese Erklärung nicht gegeben ist, müssen alle Versuche, aus den Alloxurkörperbestimmungen im Urin weitgehende Schlüsse zu ziehen, sehr gewagt erscheinen. Wenn man auf der einen Seite Verschiebungen der Ausscheidungswerthe um 100 pCt. und mehr für innerhalb physiologischer Breiten liegend erachtet, sollte man auf der anderen Seite doch sehr vorsichtig sein, Verschiebungen um einen geringen Bruchtheil, die dazu vielleicht noch nicht einmal constant sind, für den Ausdruck einer Veränderung in diesem oder jenen Sinne zu halten oder gar schon jetzt für diagnostische Zwecke auszubeuten.

Eine Erklärung ist denn in jüngster Zeit von verschiedenen Autoren angebahnt. So haben v. Noorden, Weintraud und vor kurzem Klemperer darauf hingewiesen, dass es unzulässig sei, die Ausscheidungsgrössen der Alloxurkörper mit der Menge der im Körper gebildeten Alloxurkörper zu identificiren.

Und in der That, hier liegt, glaube ich, die einzige Möglichkeit, die Widersprüche in den verschiedenen Versuchsergebnissen zu vereinigen, besonders aber zu erklären, warum bei nucleinreicher Nahrung da, wo sich eine Vermehrung in der Ausscheidung der Alloxurkörper constatiren liess, diese doch noch lange nicht der verabreichten Nucleinmenge entsprach. Weintraud ist auf diese Verhältnisse in seiner in Breslau gehaltenen Antrittsvorlesung näher eingegangen. Er stellte zwei Fragen auf: 1. Warum verbrennt der Organismus das aus der Nucleinnahrung resultirende Plus von Alloxurkörpern nicht vollständig, da es ihm doch, wie Versuche gezeigt haben, nicht an der Fähigkeit

gebracht, weit mehr als die hier in Betracht kommenden Mengen von Harnsäure resp. Xanthinbasen zu verbrennen? und 2. warum entspricht die Harnsäurevermehrung nach Nucleinnahrung nicht auch quantitativ dem Nucleinzerfall? — Er hält eine doppelte Erklärung für möglich: einmal wäre es denkbar, dass zwar alles Nuclein im Organismus zu Harnsäure und Xanthinbasen zerfällt, dass aber nur ein geringer Bruchtheil zur Ausscheidung kommt, während der grössere Theil weiter zersetzt wird. Der zur Ausscheidung gelangende Theil ist vielleicht derjenige, der nicht an den Ort gelangt, wo im Körper die Umsetzung von Harnsäure in Harnstoff vor sich geht. Oder zweitens das im Darm resorbirte Nuclein erfährt einen doppelten Zersetzungsmodus: der grössere Theil verbrennt wie das Nahrungseiweiss zu Harnstoff, ohne die Zwischenstufe der Harnsäure zu durchlaufen, ein geringer Theil dagegen gelangt an den Ort der „Harnsäureprägung“ und erfährt hier die Umsetzung in Harnsäure und Xanthinbasen. Nach den dann weiter folgenden Auseinandersetzungen scheint Weintraud die zweite Möglichkeit für die wahrscheinlichere zu halten.

Abgesehen davon, dass bei der zuletzt erwähnten Auffassung die jetzt geläufige und allgemein als richtig anerkannte Ansicht von dem Zersetzungs Vorgang der Nucleine eine Aenderung erfährt — genügt denn diese Erklärung, die vielen Widersprüche zu lösen? Würde die Vermehrung in der Ausscheidung der Alloxurkörper immer nur abhängig sein von der „Leistungsfähigkeit des harnsäureprägenden Organs“ und von der Menge Nuclein, die jedesmal dieses Organ passirt, so müsste man erwarten, dass in jedem einzelnen Falle bei Fütterung mit nucleinreichem Gewebe oder mit Nuclein selbst eine Vermehrung in der Ausscheidung der Alloxurkörper sich zeigen würde; denn ein gewisser Bruchtheil des Nucleins würde doch vermuthlich immer das harnsäureprägende Organ passiren müssen. Das ist aber nicht der Fall, was neben anderen Versuchen auch mein Fütterungsversuch mit Milz bewiesen hat; ein so exquisit nucleinreiches Gewebe müsste unter allen Umständen eine Steigerung der Alloxurkörperausscheidung hervorrufen können, falls die Verhältnisse so lägen, wie sie eben hypothetisch geschildert werden. Der Einwand, dass es sich hier um einen Versuch an einem Hunde handle, ist, wie schon oben erwähnt, nicht stichhaltig, denn dem Hundorganismus fehlt nicht die Fähigkeit, auf nucleinreiche Nahrung in demselben Sinne zu antworten wie der menschliche Organismus.

Es muss also nach einer anderen Erklärung gesucht werden und die ist, wie ich glaube, nur möglich auf dem ersten Wege, den Weintraud angedeutet hat; allerdings mit einigen Modificationen.

Es ist streng zu unterscheiden zwischen Alloxurkörperbildung und -Ausscheidung. Erstere ist allein abhängig von der Menge des im Körper in Zerfall gerathenen Nucleins, mag dieses nun dem Organkern-

eiweiss entstammen oder mit der Nahrung eingeführt sein; es ist anzunehmen, dass jeder Steigerung der Nucleinzufuhr eine gesteigerte Production von Alloxurkörpern im Gefolge hat. Jedenfalls ist es mir plausibler anzunehmen, dass die Verhältnisse so liegen, als zu der künstlichen Annahme Weintraud's von der Duplicität des Abbaus des Nucleinmolecüls zu schreiten. Auch der Versuch Umber's, die Verschiedenartigkeit der Resultate bei Fütterung mit kernreichem Gewebe auf den jedesmaligen Bindungsmodus zwischen Eiweiss und Nucleinsäure (fest-, lockergebundene und freie Nucleinsäure) zurückzuführen, sei hier erwähnt. Jedoch auch diese Erklärung reicht für die Fälle nicht aus, wo die Prüfung der Ausscheidungsverhältnisse unter denselben Bedingungen sich widersprechende Resultate ergeben hat, sowie auch nicht für die innerhalb einer Versuchsperiode sich zeigenden grossen Schwankungen.

Die unbedingte und quantitative Abhängigkeit der Alloxurkörperbildung von der Zufuhr und dem Zerfall ihrer Muttersubstanzen vorausgesetzt — entsteht die Frage: warum zeigt sich in der Ausscheidung der Alloxurkörper nicht dieselbe unbedingte Abhängigkeit? Die Beantwortung dieser Frage scheint mir leicht und experimentell gestützt: der überwiegend grösste Theil der gebildeten Alloxurkörper wird zu Harnstoff verbrannt.

Weit schwieriger ist die Beantwortung einer zweiten Frage: Warum bleibt trotz der grossen Fähigkeit des Organismus, Alloxurkörper zu verbrennen, constant ein Theil derselben unverbrannt? Wir haben gesehen, wie Weintraud diese Frage zu beantworten sucht, und es wurde schon oben bemerkt, dass nach meiner Ueberzeugung nur der erste von ihm angedeutete Weg mit gewissen Abänderungen zu einer richtigen Erklärung führen kann.

Es ist vielleicht erlaubt, meiner Vorstellung von den Ausscheidungsbedingungen der Alloxurkörper hier in kurzer Form Ausdruck zu geben: Von den Zersetzungsproducten der Nucleine gelangen nur die als Alloxurkörper zur Ausscheidung, die in dem Momente, wo sie diese Stufe erreicht haben, am Nierenfilter angelangt sind¹⁾. Diese Ausscheidungsbedingungen werden am ehesten erfüllt werden können von den in der Niere, sowie innerhalb der Blutbahn durch Zerfall von Nucleoalbuminen entstandenen Alloxurkörpern, oder wenigstens von einem Theil derselben. Bei dieser Annahme erklärt sich, dass wir zwar unter den mannigfach-

1) Da die Bildung der Alloxurkörper zum Wesentlichen auf Spaltungs- und Oxydationsprocessen beruhen werden, synthetische Processe jedenfalls mit einiger Sicherheit auszuschliessen sind, so hindert nichts anzunehmen, dass überall dort, wo Spaltungs- und Oxydationsprocesse stattfinden, das heisst so viel wie in allen Geweben, auch Alloxurkörper gebildet werden können. Es liegt kein Grund vor, die Alloxurkörperbildung gewissermassen zu monopolisiren.

sten Verhältnissen eine Vermehrung der Alloxurkörperausscheidung constatiren können, dass die Menge der im Urin erscheinenden Alloxurkörper jedoch nie ganz verschwinden wird, da eben die genannten Voraussetzungen nie vollständig aufgehoben sein werden, so lange überhaupt Nucleoalbumine zerfallen. Ferner würden die grossen physiologischen Schwankungen in der Alloxurkörperausscheidung — die bei keinem anderen Stoffwechselproduct vielleicht so bedeutend sind —, sowie die vielen Widersprüche, die die Untersuchungen bei künstlich veränderten oder pathologischen Verhältnissen ergeben haben, der Erklärung keine besonderen Schwierigkeiten machen. Denn die Grösse desjenigen Theiles, der gerade in dem Augenblicke, wo die Stufe der Alloxurkörper erreicht ist, vor dem Nierenfilter angelangt ist, wird die grössten Veränderungen erfahren können — was sehr leicht verständlich ist —, und infolgedessen werden, weil wir jene Grösse durch kein souveränes Mittel graduiren können, unsere Untersuchungen über Alloxurkörperausscheidung illusorisch gemacht, soweit wir daraus Schlüsse auf die Bildung derselben ziehen wollen.

Noch auf einen Punkt möchte ich aufmerksam machen: die relativ grösste Uebereinstimmung herrscht in den Berichten über die Bestimmung der Harnsäureausscheidung bei Leukämie; hier hat man fast stets vermehrte Harnsäurewerthe gefunden, und hier sind die grössten Zahlen, die überhaupt gefunden sind, berichtet (4,4 g). Auch das würde sich auf Grund des oben Auseinandergesetzten leicht erklären lassen; denn die im Blut zerfallenden Nucleoalbumine können besonders leicht die Bedingungen erfüllen, unter denen sie als Alloxurkörper ausgeschieden werden.

III. Die Alloxurkörperausfuhr im Hunger.

Gerade über diesen Gegenstand sind wenig Untersuchungen gemacht; wenigstens sind mir längere Untersuchungsreihen nicht bekannt.

Ranke¹⁾ fand bei eintägiger Inanition in einem Falle 0,339, in einem anderen 0,394 g Harnsäure im Urin (nach Heintz bestimmt), während an den darauf folgenden Tagen bei reichlicher Nahrungsaufnahme die Harnsäureausscheidung 0,784 resp. 1,023 g betrug.

Tuczek²⁾ beobachtete bei einer Geisteskranken, die sich weigerte, Nahrung zu sich zu nehmen, nach sehr langer Carenzzeit noch ein Harnsäuresediment im Urin. Voges³⁾ fand bei einem 30jährigen Individuum am 2., 5. und 8. Hungertage Harnsäurewerthe von 1,08, resp. 0,624, resp. 0,538 bei einer Stickstoffausscheidung von 4,86, 5,94 resp.

1) s. Referat in Schmidt's Jahrbüchern. 1859. 3 u. 4.

2) Archiv für Psychiatrie. Bd. 15. S. 792.

3) Cit. bei v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 168.

5,38 g. — Marès¹⁾ fand im nüchternen Zustand die Harnsäureausscheidung rasch absinken; zwischen der 13. und 24. — 27. Stunde nach der letzten Mahlzeit trat alsdann eine ziemliche Constanz in der Ausscheidung ein.

Einigen Werth haben von diesen Angaben nur die Tuczek'sche und die von Voges. Denn sie beweisen, dass das Organkernweiß sich an der Bildung der Alloxurkörper betheiligt. Einen weiteren Beweis erbrachte Kossel²⁾; er machte, um zu entscheiden, ob „in den Geweben solcher Organismen, welche gezwungen sind, von ihrer eigenen Körpersubstanz zu leben, eine Zersetzung von Nuclein stattfindet“, Versuche an Hefe und fand, dass eine solche Zersetzung des in der Hefe enthaltenen Nucleins auch ohne Nahrungsaufnahme vor sich gehe.

Meine eigenen Untersuchungen schlossen sich unmittelbar an die in Tab. II mitgetheilten an. Vom 4. Juli an bis zum 11. bekam der Hund keine Nahrung. Es wurde ihm nur Wasser vorgesetzt; in den ersten Tagen liess er dasselbe unberührt; dann trank er täglich zwischen 150 und 250 ccm Leitungswasser. Die relativ hohen Urinzahlen erklären sich daraus, dass der Urin mit Spülwasser vermischt ist. Es wurden dieselben Bestimmungen wie früher gemacht; die Resultate sind die folgenden:

Tabelle III.

Datum	Urinmenge	Spec. Gew.	Reaction	Gesamt-N-ausscheidung	Durchschnitt (zweitägig)	Gesamt-Harnsäure	Alloxurkörper-N	Harnsäure-N	Xanthinbasen-N	Harnsäure-N Xanthinbas.-N	Bemerkungen
4. VI.	935	1016	s.	8,6656	} = 6,9877	0,0278	0,0812	0,0093	0,0719	0,13 : 1	} Hungertage
5. VI.	510	1020	s.	5,3118		0,0335	0,0528	0,0112	0,0416	0,27 : 1	
6. VI.	720	1017	s.	6,4685	} = 6,0767	0,0194	0,0706	0,0065	0,0641	0,10 : 1	
7. VI.	590	1017	s.	5,6849		0,0287	0,0586	0,0096	0,0490	0,19 : 1	
8. VI.	570	1017	s.	5,4043	} = 5,4624	0,0357	0,0654	0,0119	0,0535	0,22 : 1	
9. VI.	620	1015	s.	5,5205		0,0317	0,0972	0,0106	0,0862	0,12 : 1	
10. VI.	570	1017	s.	4,8359	} = 5,0653	0,0320	0,0678	0,0107	0,0571	0,19 : 1	
11. VI.	610	1016	s.	5,2948		0,0379	0,0769	0,0126	0,0643	0,19 : 1	

Zu grossen Schlüssen berechtigen diese Zahlen nicht. Wir sehen, wie die Ausscheidungswerthe der Alloxurkörper fast in demselben Verhältniss abnehmen, wie die Gesamt-N-Werthe. Auch in dem Verhältniss zwischen Harnsäure und Xanthinbasen tritt keine wesentliche Verschiebung ein, nur erscheint dasselbe als ein etwas constanteres. Ebenso zeigen die Alloxurkörperwerthe eine grössere Constanz als in Tab. II. Letzteres würde sich ja vielleicht mit Rücksicht auf die im

1) Centralblatt für med. Wissenschaften. 1888. S. 2. (Referat.)

2) Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. VII. S. 14

II. Abschnitt entwickelten Ansichten über die Bedingungen der Alloxurkörperausscheidungen durch den Umstand erklären lassen, dass die Lebensbedingungen des Hundes absolut gleichmässige waren; so war es möglich, dass derjenige Theil der Zerfallsproducte des Kerneiweisses, der gerade als Alloxurkörper an das Nierenfilter gelangte, an den einzelnen Tagen annähernd die gleiche Höhe erreichte.

Zum Schluss habe ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. v. Leyden, sowie Herrn Privatdocenten Dr. Klemperer für die gütige Bereitwilligkeit, mit der mir das Laboratorium und dessen Mittel zur Verfügung gestellt wurden, ergebenst zu danken.

X.

Ueber das Verhältniss der Ausscheidung des Alloxurkörperstickstoffs zum Gesamtstickstoff beim Carcinom.¹⁾

Von

Dr. **Ferdinand Blumenthal,**

Assistenten der I. med. Klinik.

Bei seinen Untersuchungen der Alloxurkörperausscheidung (Xanthinbasen und Harnsäure) bei chronischen Consumptionskrankheiten kommt Brandenburg²⁾ zu folgenden höchst interessanten und wichtigen Ergebnissen. Er führt aus, „wenn bei herabgekommenen Kranken das Verhältniss zwischen Gesamt-N und Alloxur-N in dem Sinne durchbrochen ist, so dass neben relativ niedrigen Gesamt-N-Werthen, auffallend reichlich Alloxurkörper im Urin erscheinen, so liegt der Verdacht auf die bösartige Natur des Leidens nahe. Es kann der Factor Alloxur-N unter Umständen bei der Differentialdiagnose zwischen Tuberculose und Anämie eine diagnostische Bedeutung erlangen, zumal da der Ausschlag des Alloxurkörperwerthes nach oben sich schon in früher Periode der Erkrankung manifestirt. Bei den verschiedensten chronischen Krankheiten, bei denen das Verhalten des Körpergewichtes keinen Anhalt giebt und bei denen eine genaue Aufstellung der N-Bilanz unzulässig oder undurchführbar ist, verspricht die Höhe des Werthes des Alloxurkörper-N im Urin einen Aufschluss über die Betheiligung des Gewebszerfalles im Körper an der Menge der Stickstoffsubstanzen im Harn.“

Bei diesen Ausführungen ist besonders interessant der Hinweis darauf, dass die Bestimmung des Alloxurkörper-N im Urin und sein Verhältniss

1) Erscheint auch in den Charité-Annalen. XXI.

2) Brandenburg, Berl. klin. Wochenschr. 1896.

zum Gesamt-N bei der Frage Carcinom oder nicht von differentialdiagnostischem Werthe sein kann. Brandenburg theilt aus seinen Untersuchungen 3 Fälle von Carcinom mit, ebenso wie 3 Fälle von Ulcus rotundum, aus denen er diese Anschauung herleitet. Da die von Brandenburg angeführte Meinung theoretisch und klinisch von hervorragender Bedeutung ist, so halte ich mich für berechtigt, bei dem verhältnissmässig geringen Material, das bisher vorliegt, die Casuistik über diese Frage etwas zu vermehren, zumal meine Untersuchungen mich veranlassen, die von Brandenburg gezogenen Schlüsse zu modificiren.

Brandenburg fand die AllN-Ausscheidung bei Carcinom vermehrt, die GN-Ausscheidung verringert d. h. also das Verhältniss von AllN:GN war bei den Carcinomen verringert. Da die bisher über Alloxurkörperausscheidung vorliegenden Untersuchungen fast nirgends etwas über dieses Verhältniss melden, so habe ich dieses Verhältniss erst aus den verschiedenen angeführten Zahlen berechnet. Umber¹⁾, der unter Klemperer's Leitung den Einfluss der Nahrungsmittel auf die Alloxurkörperausscheidung untersucht hat und dem wir nächst Weintraud²⁾ die ersten grundlegenden Zahlen hierüber verdanken, fand, wie ich aus seinen Zahlen berechnete, bei vorwiegender Fleischnahrung das Verhältniss 1:35—50. Ein von mir untersuchter Mann, der ausser einer leichten durch ein Trauma bedingten Neurasthenie nichts abnormes zeigte, hatte folgende Werthe:

GN	AllN	Verhältniss	Nahrung
14,04	0,3326	1 : 42	1 Liter Milch, 2 Brod,
8,95	0,224	1 : 40	Rindfleisch, $\frac{1}{2}$ Liter Kaffe,
10,26	0,2291	1 : 45	Bouillon, 2 Eier.

Bei Milchnahrung hatte Umber nach meiner Berechnung ein Verhältniss von 1:40—60, ja sogar manchmal ein noch höheres; dabei ist, wie Umber zeigte, bei der Milchnahrung die Harnsäureausscheidung vermindert, die der Xanthinbasen erhöht. — Kolisch giebt als normale Ausscheidung des AllN 0,260 g, Dapper fand für AllN bis 0,396, Kayser 0,353, Schulze 0,280 bis 0,423, Paton 0,298, Salkowski 0,274, Horbaczewski 0,324, Magnus-Levy³⁾ fand bei sich selbst 0,506 g, bei einem gesunden Wärter 0,387. Schlägt man, wie Magnus-Levy schreibt, bei den obigen Harnsäurewerthen etwa ein Viertel für Basen N an (so rechnet Kolisch), so erhält man ebenfalls ganz ansehnliche Zahlen für den Allk. N in jenen

1) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 29. 1 u. 2.

2) Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895. 19.

3) Magnus-Levy, Berl. klin. Wochenschr. 1896.

Reihen. Bei solchen Schwankungen bei Gesunden, können wir absolut nichts anfangen, wenn wir bei einem Kranken eine verhältnissmässig hohe AllN-Ausscheidung finden und es fragt sich, wie viel weiter wir kommen, wenn wir das Verhältniss von AllN : GN betrachten. Hierbei sehen wir eine erhebliche physiologische Breite dieses Verhältnisses und da die Nahrung darauf nicht ganz ohne Werth ist, so werden wir wohl nur ein dauerndes Herabgehen des Verhältnisses von AllN : GN unter 1 : 30 als pathologisch betrachten können. Da ausserdem unsere Krankenkost nur geringe Nucleinmengen enthält, so brauchen wir nicht zu grosse Schwankungen nach unten oder oben hin bei geringem Wechsel in der Ernährung zu befürchten. Dies trifft sicherlich nur zu für Jemanden, der ausreichend genährt wird. Wie verhält es sich aber bei Jemanden, der in einen Inanitionszustand geräth, eine Erscheinung, die doch für das Carcinom gewissermaassen charakteristisch ist? Der Gesunde wird bei Unterernährung, da er die Fähigkeit hat seinen Stoffwechsel an die neuen Verhältnisse zu adaptiren, seinen Stoffwechsel überhaupt einschränken können und wir werden erwarten, dass neben der GN-Ausscheidung auch die AllN-Ausscheidung herabgesetzt ist. So ganz einfach scheint dies aber auch hier nicht zu sein. Berechnet man aus dem Versuch, welchen Brandenburg zu diesem Zwecke anstellte, die Zahlen, so ergiebt sich, dass der GN von 9,21 g pro die auf 4,78 g nach 3 Tagen einer unzureichenden Ernährung von 4,4 g N pro Tag herunterging d. h. um 48 pCt., während sich die AllN-Ausscheidung nur von 0,2992 auf 0,2520 g d. h. um 16 pCt. ermässigte. Dabei war das Verhältniss von AllN : GN während der Normaltage 1 : 29; 1 : 31; dagegen während der Inanitionszeit 1 : 25; 1 : 22; 1 : 19.

Haben wir aber einen erkrankten Organismus vor uns, dessen Stoffwechsel an und für sich darniederliegt, wo also das physiologische Anpassungsvermögen verringert ist, so ist es sehr fraglich, ob dieser kranke Organismus im Stande sein wird, gleichfalls bei Verringerung der Nahrungsaufnahme den Zerfall von Körpereiwiss einzuschränken. Hierfür sehen wir ein eclatantes Beispiel in dem von Rommel¹⁾ auf unserer Klinik unter Klemperer's Leitung beobachteten Fall Zander, der an Gicht und interstitieller Nephritis leidet.

In der ersten Periode, wo sich Zander wohl befand und guten Appetit hatte, schied er folgende Werthe aus:

1) Rommel, Zeitschr. f. klin. Med. 30. 1 u. 2.

GN	AlIN	Verhältniss	Nahrung
11,76	0,345	1 : 34	$\frac{2}{3}$ Liter Suppe, 2 Weissbrödchen
11,87	0,3672	1 : 32	$\frac{2}{3}$ Liter Kaffee, 200 g Kartoffeln
11,61	0,3519	1 : 33	1 Liter Milch, 70 g Fleisch

In der folgenden Periode, wo Pat. $\frac{2}{3}$ Liter Suppe, $\frac{2}{3}$ Liter Kaffee, 2 Weissbrödchen, 200 g Fleisch erhielt, befand er sich schlecht. Die Nahrungsaufnahme war dabei unregelmässig, meist gering.

Er schied aus

GN	AlIN	Verhältniss
9,07	0,3364	1 : 27
7,56	0,2607	1 : 29
7,84	0,4260	1 : 19
5,70	0,377	1 : 15

Jetzt wird, wie wir aus der erhöhten Stickstoffausscheidung sehen, die Verwerthung der Nahrung allmählig besser und zugleich bessert sich auch das Verhältniss von AlIN : GN

GN	AlIN	Verhältniss
8,90	0,2992	1 : 28
8,96	0,2860	1 : 32
8,06	0,3128	1 : 26
11,08	0,3432	1 : 32
9,74	0,319	1 : 31
9,8	0,3308	1 : 30

Wenn wir auch eine geringe Erhöhung der Alloxurkörperausscheidung in der Periode II gegen I erwarten konnten, da Pat. in dieser Periode mehr Fleischnahrung erhielt, so ist doch, da er hiervon nur wenig aufnahm, damit das Gleichbleiben der Alloxurkörperausscheidung nicht zu erklären. Pat. kann eben in Folge seiner Erkrankung des Stoffwechsels nicht den Zerfall von Körpereiwiss wie ein Gesunder durch Einschränkung seines Organstoffwechsels schützen. Es sinkt also nicht die Ausscheidung des durch Zerfall von nucleinhaltigem Körpereiwiss gebildeten N, während durch geringe Nahrungsaufnahme der Gesamtstickstoff herabgeht. Das Verhältniss von AlIN : GN ist erniedrigt, doch kehrt es wieder zur früheren Höhe zurück, als die Nahrungsaufnahme sich bessert.

Aehnliche Verhältnisse sehen wir beim Carcinom. Ist ein dem Stoffwechsel dienendes Organ befallen, so dass dasselbe ganz oder theilweise in seiner Function gehemmt ist, so muss, da dieses Organ den ihm zukommenden Antheil an der Assimilation von Nahrungs-N nicht erfüllen kann, falls nicht eine Compensation durch andere Organe eintritt, eine gewisse Inanition sich einstellen, welche um so grösser sein wird, je mehr wir im Organismus die Folgen der carcinomatösen Intoxication noch dazu

treten sehen. Wir werden demnach in den weitaus meisten Fällen, wo wir Carcinom diagnosticiren — beruht doch unsere Diagnose Carcinom oft gerade auf dem angeführten Allgemeinzustande — das von Brandenburg beobachtete Herabgehen des GN sehen; bedenken wir dann, dass durch Wachsthum der Tumoren, durch carcinomatöse Intoxication auf der anderen Seite eine gewisse Allgemeinvergiftung mit Gewebszerfall eintritt, wozu die Folgen des gestörten Stoffwechsels kommen können, so vermögen wir schliesslich einzusehen, dass auch die Alloxurkörperausscheidung eher hoch als niedrig sein wird. Es wird natürlich von der Schnelligkeit des Wachsthums der Tumoren, von dem Ort ihrer Wucherung, von der Art derselben etc. abhängen, inwieweit die zweite Brandenburg'sche Forderung hoher AllN-Ausscheidung bei Carcinom sich erfüllt.

Brandenburg führt 3 Fälle von Magencarcinom an. Es ist hier gerade das für die Nahrungsaufnahme wichtigste Organ, der Magen, befallen. Diese betrug pro Tag nur 3—5 g.

Fall Pr. Pyloruscarcinom

GN	AllN	Verhältniss
11,5	0,3839	1 : 30

Fall Kö. Cardiacarcinom

GN	AllN	Verhältniss
9,3	0,3835	1 : 24

Fall No. Malignes Neoplasma des Magens

GN	AllN	Verhältniss
9,03	0,3780	1 : 24
8,34	0,3276	1 : 25
8,53	0,3293	1 : 25
8,84	0,3820	1 : 23

Ich füge folgenden Fall hier an: K., 45 Jahr, Carcinom des Magens (Pylorus), keine Salzsäure, Uffelmann positiv, Acidität 27. Geringes Erbrechen; P. wird bald nach der chirurgischen Abtheilung behufs Operation verlegt.

Nahrung 1 Liter Milch, Bouillon, $\frac{3}{4}$ Liter Kaffee, 2 Schrippen, 2 Eier.

Menge des Urins	GN	AllN	HN	BN	Verh. von GN:AllN
2670	11,96	0,364	—	—	1 : 33
2460	15,638	0,461	0,226	0,235 (?)	1 : 34
2350	10,148	0,358	0,195	0,163	1 : 28
2550	11,66	0,364	—	—	1 : 32

Dieser Fall, bei dem die Chirurgen ein zweifelloses Carcinom fanden, das aber immerhin noch die Chancen der Operation bot, zeigt eine N-Ausscheidung, die man nicht als abnorm niedrig bezeichnen kann und ein Ver-

hältniss von AllN : GN, wie wir es bei Gesunden auch finden. In diesem Falle bietet wohl weder die GN-Ausscheidung noch die der Alloxurkörper etwas besonderes. Allerdings war die Nahrungsaufnahme eine befriedigende. Die Ausführungen Brandenburg's gipfeln in der Folgerung, dass aus dem Verhältniss AllN : GN eventuell geschlossen werden kann, ob es sich um ein Ulcus rotundum oder um ein Carcinom handelt; sehen wir, wie es damit steht. Brandenburg theilt folgende 3 Fälle mit.

I. Ste. Circumscripte Peritonitis in Folge von Ulcus ventriculi.

GN	AllN	Verh.
5,6	0,1622	1:35.

II. Sti. Ulcus ventriculi.

GN	AllN	Verh.
8,68	0,2996	1:29
7,61	0,2184	1:35.

III. Ro. Ulcus ventriculi.

GN	AllN	Verh.
9,6	0,2968	1:32
8,7	0,2688	1:32.

Ich füge 2 von mir beobachtete Fälle hinzu.

I. Ma. Ulcus ventricul. 67 kg. Wiederholentlich Haematomesis. Hyperacidität. Starke Ectasie des Magens. Untersuchung. 4 Tage nach der letzteren Haematemesis. Pat. fühlt sich wohl und hat guten Appetit. $\frac{3}{4}$ L. Milch, 100 gr. Fleisch, 2 Eier, 2 Schrippen. (Medicat.: Natr. bic. 4,0 : 200.)

Menge	AllN	GN	Verh.
2070	0,439	14,222	1:32
1710	0,4187	12,871	1:31
1450	0,4206	12,012	1:30
1205	0,4481	12,604	1:28.

Nach 2 Tagen bekommt Pat. wieder Haematemesis. Nahrungsaufnahme gering.

Menge	GN	AllN	Verh.
1150	9,62	0,345	1:28
1140	7,41	0,331	1:22
1250	7,62	0,336	1:23.

II. Gr. 46 $\frac{1}{2}$ kg. Ulcus ventriculi, wie die Autopsie zeigte. Haematemesis. Hyperacidität. Hochgradige Anämie. Geringe Nahrungsaufnahme. 1800000 rothe Blutkörperchen.

Menge des Urins	Ges.-N	AllN	Verh.	HN	BN
530	7,19	0,3294	1:22	—	—
880	8,762	0,2975	1:29	—	—
620	7,262	0,2702	1:25	0,181	0,0892
750	7,898	0,3310	1:24	—	—
600	6,354	0,2202	1:29	—	—

Wenn ich die Zahlen, welche beim Carcinom erhalten worden sind, mit denen vergleiche, welche sich bei Ulcus ventriculi ergeben haben, so mag es sein, dass das Verhältniss von AllN:GN beim Carcinom etwas kleiner in der Regel ist, als beim Ulcus ventriculi, wenn man überhaupt aus so kleinem Material etwas schliessen will. Es scheint aber, dass auf dieses Verhältniss die Nahrungsaufnahme einen grossen Einfluss hat, indem auch bei Ulcus ventriculi bei Eintreten eines gewissen Inanitionszustandes das Verhältniss kleiner wird. Soviel aber geht mit Sicherheit aus diesen Zahlen hervor, dass, wenn man sie unbefangen betrachtet, dieselben für die Differentialdiagnose Ulcus oder Carcinom nicht verwerthbar sind. Die Frage ist nun, ist in der That bei Carcinom die GN-Ausscheidung niedrig und die des AllN erhöht?

Ich führe hierzu folgende Fälle an:

I. Frau J. Gallenblasencarcinom und der Leber. Sehr kachectisch. Nahrungsaufnahme gering.

Menge	GN	AllN	Verh.
960	7,68	0,5312	1:15
760	6,98	0,5681	1:13

Urin stark icterisch.

II. Aelterer Mann, unbekannt, benommen eingeliefert. Uraemia carcinomatosa, ausgedehntes Pylorus- und Lebercarcinom. 1 Tag vor dem Exitus.

Meuge	GN	AllN	Harns.-N.	Bas.N	Verh.
400	4,28	0,301	0,209	0,092	1:14

III. Fr. Magen- und Lebercarcinom. Icterus.

Menge	GN	AllN	Verh.
650	6,329	0,1981	1:32
730	6,21	0,2123	1:30

IV. Se. Carc. oesophag. Vollkommene Stricture durch Sondirungen schliesslich so erweitert, dass Pat. 2 Liter Milch, 1 Schrippe, $\frac{1}{2}$ Liter Kaffe pro Tag zu sich nehmen konnte.

Menge.	GN	AllN	Verh.	HN	Bas.N
3510	9,845	0,2948	1:33	0,2041	0,0997
5125	13,61	0,3238	1:42	—	—
5365	14,56	0,3755	1:39	0,236	0,1395

Die Stenose nimmt zu. Pat. kann nur wenig zu sich nehmen. Aufstossen und Erbrechen nach dem Essen.

Menge.	GN	AlIN	Verh.
3095	7,378	0,2809	1 : 26
675	6,916	0,309	1 : 22
410	6,08	0,2988	1 : 20

Die Stenose geht durch Sondiren allmählig zurück. Des Morgens werden 2 Schrippen genossen. Davon wird nur wenig erbrochen. Die rein flüssige Nahrung geht vollkommen herunter. 5 Tage nach der letzten Bestimmung:

Menge.	GN	AlIN	Verh.
3200	12,16	0,3861	1 : 31
2950	11,861	0,3494	1 : 34

Dieser Fall demonstriert sehr deutlich, wie bei genügender Ernährung, bei Stillstand der durch das Carcinom gesetzten Erscheinungen, die AlIN-Ausscheidung und ihr Verhältniss zum GN sich dem normalen Zustand nähert. Dagegen erscheint bei Eintritt von Inanition, beim Hervortreten der carcinomatösen Intoxication, sofort dies Verhältniss gestört, um beim Aufhören dieser Erscheinungen zur Norm zurückzukehren.

Dass diese Einflüsse aber nicht constant zur Geltung gelangen, zeigt folgender Fall.

V. Zühn. Carc. der Cardia. Pat. bricht ziemlich stark und kann nur Flüssigkeit zu sich nehmen.

Menge.	GN	AlIN	Verh.
1110	8,082	0,316	1 : 26
1190	8,456	0,3094	1 : 27
950	8,756	0,3036	1 : 28

Etwa 8 Tage später, nachdem durch Sondirung die Stenose etwas gehoben ist:

3015	13,025	0,5185	1 : 25
3160	11,627	0,4289	1 : 26
3010	11,468	0,4123	1 : 28
2860	12,168	0,4680	1 : 26

Es zeigt sich damit wieder, dass eine Thatsache, wie aus unseren Beobachtungen hervorgeht, nämlich, dass bei genügender Ernährung bei einem gewissen Stillstand des fortschreitenden pathologischen Processes das Verhältniss von AlIN : GN sich beim Carcinom ebenso wie bei anderen den Gesamtstoffwechsel stark berührenden Krankheiten der Norm nähern kann, während es bei Inanitionszuständen erniedrigt ist; dass diese Thatsache durch noch unbekannte Momente aus der Erscheinung gebracht werden kann, so zwar, dass wir vor der Hand mit der theoretischen und prak-

tischen Verwerthung derselben sehr vorsichtig sein müssen und nur aufordern können, diesem Punkte in Zukunft mehr Beobachtung zu schenken, als bisher. Mit Recht warnt Richter¹⁾ vor der diagnostischen Verwerthung der Alloxurkörperwerthe, mit Recht fordert Magnus Levy auf, sich bei Schlüssen aus den Untersuchungen der Alloxurkörperausscheidung besondere Vorsicht aufzuerlegen.

So spärlich bisher die Untersuchungen über die Alloxurkörperausscheidung im Urin beim Carcinom sind, so wenig positives sich aus diesen Versuchen ergibt, eines ergeben sie sicher, dass eine diagnostische Verwerthung des Alloxurkörperbefundes im Urin beim Carcinom leider nicht möglich ist, und zwar sind die Befunde um so weniger zu verwerthen, je mehr die klinische Diagnose Carcinom zweifelhaft ist.

Hierbei wird es nicht uninteressant sein, die AllN-Ausscheidung bei Pentosurie zu betrachten, jener von Salkowski und Jastrowitz²⁾ zuerst beschriebenen Anomalie des Stoffwechsels, welche nach den Untersuchungen von Hammarsten und Salkowski höchstwahrscheinlich ihren Grund im Zerfall eines im Pankreas vorhandenen Nucleoproteids hat. Diese Pentosurie, welche, soweit bis jetzt bekannt geworden, zu keinerlei sichtbaren Störungen der Gesundheit führt, bietet, wie ich mich an dem vom Pat. S. gelassenen Harn überzeugte, sehr hohe Alloxurkörperwerthe, ohne dass das Verhältniss derselben zum Ges.-N erniedrigt ist.

Menge.	GN	AllN	Verh.	HN	HN	Pentose.
980	16,106	0,4253	1 : 38	0,3012	0,1241	posit.
1060	14,616	0,4473	1 : 33	0,3402	0,1071	posit.
1380	14,064	0,4816	1 : 38	0,2680	0,2136	posit.
1265	14,685	0,4346	1 : 40	—	—	posit.

Die Bestimmung der Alloxurkörper geschah nach der Methode von Krüger und Wulff, der Harnsäure nach Salkowski-Ludwig.

1) Richter, Berl. klin. Wochenschr. 1896.

2) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1892. No. 19 u. 32.

XI.

Zur Therapie der harnsauren Nierenconcretionen.

Von

Dr. **G. Klemperer.**

(Vortrag, gehalten in der Berliner medicinischen Gesellschaft.)

M. H.! Die Kenntniss der Bedingungen, unter denen sich harnsaure Concretionen im Urin ausscheiden, hat durch die Arbeiten der letzten Jahre in vieler Hinsicht Bereicherung und Vertiefung erfahren. An diesen Untersuchungen hat sich das Laboratorium der v. Leyden'schen Klinik, welches meiner Leitung unterstellt ist, in den letzten Jahren mehrfach betheiligt, und so ist es vielleicht erwünscht, wenn ich grossentheils auf Grund eigener Beobachtungen, einen kurzen Ueberblick über den heutigen Stand unseres therapeutischen Könnens gegenüber harnsauren Concrementen Ihnen darbiete.

Betonen möchte ich im Voraus, dass ich im Folgenden nur über diejenigen Harnsäureausscheidungen zu sprechen gedenke, die aus dem Urin in die Harnwege erfolgen, dagegen gar nicht von den gichtischen Harnsäureausscheidungen, die bekanntlich aus dem Blut in die entzündlich veränderten Gewebe verschiedener Körperorgane stattfinden. Die Verhältnisse der Gicht sind von denen der harnsauren Nierenconcretionen, wenn auch in mancher Beziehung ähnlich, so doch im Wesentlichen so ausserordentlich verschieden, dass wohl der Name der harnsauren Diathese als eines zusammenfassenden Begriffs für beide Krankheiten, Gicht und Harnsteine, am besten gestrichen wird.

Weiter möchte ich vorausschicken, dass wir bei der inneren Behandlung nicht etwa die Prätention haben, fertig gebildete Concremente lösen zu können. Wir glauben das selbst dann nicht erreichen zu können, wenn die Concremente ausserordentlich klein sind, wenn es sich um sogenannten Nierengries handelt. Denn es ist ja wohlbekannt, dass jedes Concrement, auch das kleinste, eine organische Grundlage hat, und es ist höchst wahrscheinlich, dass die Verbindung zwischen der organischen Gerüstsubstanz und der Harnsäure eine viel zu feste ist, als dass selbst die intensivst wirksamen Lösungsmittel hier etwas erreichen könnten.

Wir glauben, dass die innere Therapie auf den Versuch beschränkt bleiben muss, kleine Concremente durch eine reichliche Diurese auszuspülen. Wenn das nicht gelingt, und wenn auch die Kraft einer Kolik nicht dazu ausreicht, ein Concrement zu entfernen, so ist der Patient auf chirurgische Hülfe angewiesen. Der innere Arzt hat die Aufgabe, den Patienten nach überstandener Kolik oder beim Auftreten von Nierengries so zu berathen, dass die Bildung neuer Concremente verhindert wird.

Wie wir das in rationeller Weise thun, will ich nun näher ausführen.

Wodurch kommt es denn zu Uratabscheidungen? In erster Linie in Folge zu starker Concentration der Harnsäure im Urin; diese tritt ein, wenn zu wenig Wasser da ist oder zu viel Harnsäure.

Es bleibt die erste Aufgabe der Prophylaxe auf unserem Gebiet, für eine reichliche Diurese zu sorgen. Natürlich können wir nicht so viel Wasser durch die Nieren treiben, um alle Harnsäure des Urins in Lösung zu bringen. 1 gr Harnsäure braucht bei Körperwärme 7 Liter Wasser zur Lösung. Wenn also in der Norm der menschliche Urin seine Harnsäure in Lösung hält, müssen ausser dem Wasser noch andere Factoren maassgebend sein. Aber zur Unterstützung der anderen Harnsäurelösungsbedingungen ist immer nöthig, dass eine reichliche Diurese erzeugt wird, und das *A* und das *Q* bei der Berathung unserer Kranken ist doch immer: der Patient soll reichlich wässrige Getränke zu sich nehmen; welcher besonderen Art dieselben sein sollen, werden wir nachher besprechen.

Zur Unterstützung der Diurese gehört natürlich auch, dass das verhindert wird, was das Körperwasser in andere Richtung leiten kann. Es ist daran zu erinnern, dass solche Patienten nicht energisch abführen sollen, dass man ihnen nicht solche Abführmittel giebt, welche, wie Salina und Drastika, reichlich wässrige Entleerung erzeugen und durch Erzeugung saturirten Urins die Harnsäurelösung erschweren. Das beste Abführmittel ist immer die Wassereingiessung ins Rectum, welche ausser der Anregung der Darmthätigkeit meist noch die Diurese vermehren hilft.

Man wird weiterhin unsere Patienten nicht viel schwitzen, auch nicht stark arbeiten lassen. Hierin ist ein wesentlicher Unterschied in der Behandlung der Gicht und der Harnsteine gelegen. Wir werden übrigens sehen, dass Vermehrung der Diurese und Vermeidung zu grosser körperlicher Arbeit auch noch unter anderen Gesichtspunkten für unsere therapeutischen Bestrebungen von grosser Bedeutung ist.

In zweiter Linie stehen wir vor der Frage, wie wir die Harnsäuremenge des Urins vermindern; es wird natürlich für den Patienten am besten sein, wenn er eine sehr geringe Harnsäuremenge ausscheidet. Es ist bekannt, dass sich in den Anschauungen von der Entstehung der Harnsäure in den letzten Jahren eine bemerkenswerthe Wandlung voll-

zogen hat. Man hielt früher die Harnsäure für ein Product verminderter Oxydation des Eiweisses, für eine Vorstufe des Harnstoffes. Jetzt wissen wir, dass die Harnsäure ein Stoffwechselproduct eigenen Ranges ist, welches mit dem gewöhnlichen Protoplasma-Eiweiss augenscheinlich gar nichts zu thun hat. Die Harnsäure entstammt der Zersetzung der als Nucleine benannten Eiweisssubstanzen, welche die Zellkerne bilden und welche besonders durch ihren Phosphorgehalt ausgezeichnet sind.

Die Harnsäuremenge des Urins erweist sich hauptsächlich als abhängig von dem Nucleingehalt der Nahrung. Neben diesem kommen die Nucleinsubstanzen in Frage, welche durch den Verbrauch der Körpersubstanz mit ihren Zellkernen, vor allem durch Zugrundegehen der Leukocyten entstehen. Aber diese Nucleinzersetzung der Körperzellen scheint ziemlich constant zu sein; sie dürfte 0,3—0,6 g Harnsäure täglich liefern.

Im Uebrigen ist die im Urin enthaltene Menge vom Zellkerngehalt der Nahrung abhängig. Wie verhalten sich nun unsere Nahrungsmittel in Bezug auf die Bildung von Harnsäure?

Als frei von Harnsäurebildnern dürfen wir zuerst die Milch bezeichnen. Beim reichlichen Genuss von Milch scheidet der Mensch kaum mehr Harnsäure aus, als im Hungerzustand. Nach 2 Litern enthält der Urin 0,5—0,6 gr Harnsäure. Alle Milchpräparate, auch der Käse, sowie Salkowski's Eucasin, sind deswegen unseren Patienten sehr zu empfehlen. Auf gleicher Höhe steht das zellkernfreie Eiereiweiss, nach dessen Fütterung man neuerdings sehr kleine Harnsäurewerthe fand, wahrscheinlich auch das Serumalbumin, sowie das Fibrin. Auch das Pflanzeneiweiss Aleuronat wurde durch besondere Experimente als hierher gehörig erkannt. Geringe Mengen Harnsäure liefert, wie von altersher bekannt und auch neuerdings bestätigt, die vegetabilische Nahrung, Gemüse, Obst, Brod, Kartoffeln.

Im Gegensatz zu all diesen nucleinarmen Nahrungsmitteln steht nun das Fleisch, dessen reichlicher Genuss die Harnsäuremenge emporschnellen lässt. Derselbe Mensch, der nach 2 Liter Milch etwa 0,6 gr Harnsäure liefert, producirt nach 500 gr Fleisch etwa 1,2 gr.

Unter den Fleischsorten bilden diejenigen besonders Harnsäure, welche viele Zellkerne enthalten. In dieser Beziehung am meisten auzuschuldigen ist die Thymusdrüse, welche fast nur aus Kernsubstanz besteht. Wenn Jemand 500 g Thymusdrüse genießt, so scheidet er etwa $\frac{3}{4}$ gr Harnsäure mehr aus, als wenn er 500 gr Fleisch isst, und etwa dreimal so viel, als er nach 2 Litern Milch im Urin hat. So grosse Mengen Thymus wird man unseren Patienten wohl unter allen Umständen versagen; geringere Mengen sind weniger schädlich; 150—200 gr Thymus erhöhen die Harnsäureausscheidung nur ganz unwesentlich. Die anderen kernreichen Organe schliessen sich der Thymus an; Leber in grösserer

Menge vermehrt die Harnsäureausscheidung beträchtlich; Hirn und Niere verhalten sich ähnlich wie Fleisch.

Trotzdem wir so eine zweifellose Abhängigkeit der Harnsäuremenge von der Nahrung erkennen, müssen wir doch individuelle Verschiedenheiten bei verschiedenen Menschen constatiren. Man hat auch früher viel von der „individuellen Grösse“ der Harnsäureausscheidung gesprochen. Im alten Sinne können wir diese nicht mehr anerkennen. Wir wissen bestimmt: der Nucleingehalt der Nahrung ist von wesentlicher Bedeutung für diese Grösse. Aber wenn es auch ganz sichersteht, dass nucleinarmer Nahrung geringe Harnsäuremengen entsprechen, so ist doch die Vermehrung, welche die letzteren durch das Nahrungsnuclein erfahren, eine durchaus schwankende. Seit den Versuchen von Horbaczewski zeigt es sich immer wieder, dass ein sicheres quantitatives Verhältniss zwischen Nahrungsnuclein und Harnsäure nicht besteht; es mag immerhin alles Nuclein zu Alloxurkörpern werden; zur Ausscheidung als solche gelangt nur ein kleiner Bruchtheil derselben. Der grössere Theil wird in Harnstoff umgesetzt, wie es bekanntlich auch der Harnsäure widerfährt, welche per os eingenommen wird. Hierin scheint mir das individuelle Verhältniss gelegen zu sein, dass der eine Mensch einen grösseren Theil der gebildeten Harnsäure zu Harnstoff zu verbrennen vermag, als der andere; warum dies aber geschieht und welche Organe hierbei die Hauptrolle spielen, können wir vorläufig nicht bestimmt sagen.

Für unsere therapeutischen Zwecke dürfen wir folgenden Schluss ziehen: Nucleinarmes Eiweiss (Milch, Käse, Eiereiweiss, Aleuronat) ist in jeder Menge erlaubt; nucleinreiches Eiweiss (Fleisch, Thymus, Leber, Hirn, Niere) soll vorsichtig gereicht werden. Mässige Mengen (bis 200 g) sind unbedenklich; bei grösseren Mengen muss am besten die individuelle Fähigkeit der Harnsäureverbrennung ausprobiert werden. Zu bedenken bleibt aber selbst bei grösseren Harnsäuremengen, dass man die durch sie gesetzte Schädlichkeit leicht durch Vermehrung des Harnwassers oder Beeinflussung der Harnreaction aufheben kann.

Ein einseitiges Verbot nucleinhaltiger Nahrung erscheint also durchaus nicht am Platze.

Uebrigens kommen als Harnsäurebildner neben den Nucleinsubstanzen noch die Xanthinkörper in Betracht, die doch in unserer Nahrung eine gewisse Rolle spielen. Coffein ist im Kaffee, Thein, Theobromin im Thee, im Cacao und der Chocolate vorhanden, reichlich Xanthinkörper sind im Fleischextract enthalten. Gewöhnlich dürften die hier in Betracht kommenden Mengen zu gering sein, um ein generelles Verbot zu rechtfertigen. Vor zu viel Thee oder Kaffee, auch zu reichlichem Gebrauch von Fleischextract wird freilich zu warnen sein, aber ein mässiger Genuss der Vielen unentbehrlichen Genussmittel ist ohne Schaden zu gestatten.

Der Alkohol ist unter dem hier in Frage kommenden Gesichtspunkte vorwurfsfrei; es ist nicht festgestellt, dass Alcoholicum auf die Harnsäure irgend welchen Einfluss üben.

Durch angestrenzte Körperarbeit haben einige Autoren eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung festgestellt, danach wäre alle sportmässige Anstrengung unseren Patienten zu untersagen.

Wenn wir also durch die Wahl der Nahrung bestimmenden Einfluss auf die Menge der Harnsäure ausüben, andererseits durch reiche Flüssigkeitszufuhr das Harnwasser möglichst vermehren können, so wird doch in den meisten Fällen eine einfache Lösung der Harnsäure in der Harnflüssigkeit nicht möglich sein. Wie gesagt, man braucht 7000 ccm Wasser, um 1 g Harnsäure zu lösen! Die gute Lösung der Harnsäure im menschlichen Urin erfolgt dadurch, dass derselbe eine gewisse Menge Alkali enthält, welche leicht lösliche Verbindungen der Harnsäure bildet. Je stärker alkalisch der Urin ist, mit anderen Worten je geringer seine Acidität, desto besser löslich ist die Harnsäure. Die genaue Feststellung der Acidität des Urins war bis vor Kurzem kaum möglich; der Urin enthält eine Reihe von Basen einerseits, von Säuren andererseits; man übersieht nicht, in welchem Verhältniss eine Bindung derselben unter einander stattfindet. Die einfache Titrirung mit einer Natronlauge von bestimmtem Gehalt kann keine sichere Auskunft geben, weil durch die hinzugesetzte Natronlauge die Beziehungen der sauren und basischen Substanzen zu einander in uncontrolirbarer Weise beeinflusst werden.

Erst in der neuesten Zeit hat die physiologische Chemie eine Methode angegeben, welche die Acidität des Urins genau festzustellen gestattet.

Lieblein zeigte, dass ein gut verwerthbarer Maassstab des Säuregehaltes in dem Verhältniss des einfach sauren zum zweifach sauren Phosphat enthalten sei. Je grösser die Acidität des Urins, desto höher die Menge des zweifach sauren Phosphats. Treten reichlich saure Moleküle zum Urin, so sinkt die Menge des einfach sauren Phosphats, während die des zweifach sauren ansteigt. Wird aber ein alkalisches Medicament genommen, so vermehrt sich das einfache Phosphat, es vermindert sich das zweifach saure Salz. Um also die Acidität des Urins zu kennen, muss man zuerst die gesammte Phosphorsäuremenge bestimmen, hier nach aus einer anderen Urinprobe mit Chlorbaryum das einfache Phosphat ausfällen, und im Filtrat, welches nur mehr das zweifach saure Phosphat enthält, dies noehmals durch $\frac{1}{10}$ Uranlösung bestimmen. Das so festgestellte Verhältniss ($P_2O_5 : PO_4NaH_2$) bezeichnen wir als relative Acidität. Die relative Acidität beträgt bei Gesunden im Durchschnitt etwa 65; d. h. von 100 mg Phosphorsäure sind 65 als zweifach saures Phosphat im Urin enthalten.

Ich habe nun Herrn Bendix veranlasst zu untersuchen, ob die Harnsäure im Urin in demselben Verhältniss sich löste, in welchem die

Menge des zweifach sauren Phosphats zur Gesamtposphorsäure stand. Dass sich dies so verhalte, ist schon von Ritter behauptet, dagegen von Zerner bestritten worden; letzterer giebt vielmehr an, dass die Lösung der Harnsäure von dem Verhältniss ihrer Menge zum sauren Phosphat erfolgte.

Unsere Bestimmungen wurden so angestellt, dass in einem bestimmten Urin nach Lieblein die relative Acidität bestimmt wurde. Hierauf wurde eine abgewogene Menge chemisch reiner trockener Harnsäure mit 50 ccm Urins 4 Stunden in 37° digerirt und danach der Urin filtrirt. Es wurde danach auf dem Filter entweder mehr Harnsäure gefunden, als dem Urin zugesetzt war: selbstverständlich hatte dann der Urin noch Harnsäure fallen lassen; oder aber die durch Filtriren gewonnene Menge war kleiner, als die zugesetzte, dann hatte sich die fehlende Menge im Urin aufgelöst. Schliesslich wurde in einer dritten Probe die in diesem Urin bei der Entleerung enthalten gewesene Harnsäuremenge bestimmt.

Die erhaltenen Resultate stelle ich in der folgenden Tabelle zusammen.

Tabelle 1.

Bei einer relativen Acidität	und einem Gehalt von Harnsäure in 100 ccm	sind aus 100 ccm Urin bei 37° in 4 Stunden
78,1	0,0663	2,8 mg Harn ausgefallen
71,8	0,0569	1,2 " " "
70,0	0,0916	24,6 " " "
68,3	0,1058	74,8 " " "
61,5	0,0474	13,2 " " gelöst
45,7	0,0038	82,4 " " "
44,6	0,0617	33,6 " " "
42,8	0,0379	239,0 " " "
34,7	0,0820	46,6 " " "
31,9	0,0290	192,8 " " "

Es zeigt sich also, dass bei einer Acidität über 61 stets Harnsäure aus dem Urin ausfiel. Die Menge der ausfallenden Harnsäure war nicht direct proportional der Acidität; bei der Acidität von 68 fiel ganz bedeutend mehr Harnsäure aus, als bei 78; das war durch den grösseren Harnsäuregehalt bedingt. Zum Theil mag für die Lösungsfähigkeit noch der Gehalt an Harnstoff maassgebend sein, den wir nicht bestimmt haben. Sobald die Acidität 61,5 nach unten überschreitet, hat der Urin die Fähigkeit, seine eigene Harnsäure vor Ausfallen zu bewahren und noch darüber Harnsäure zu lösen. Auch hier ist ein genaues Verhältniss zwischen Lösungsfähigkeit und Acidität nicht vorhanden; je weniger Harnsäure im Urin enthalten, desto mehr vermag sich darin aufzulösen, so dass also bei einer relativen Acidität von 42,8 und sehr niederer Harnsäuremenge

239 mg Harnsäure in 100 ccm Urin gelöst werden, bei einer Acidität von 34,7 und höherem Harnsäuregehalt nur 46 mg.

Es dürfte danach der Schluss zu Recht bestehen: Das Ausfallen der im Urin befindlichen Harnsäure findet statt, wenn die Acidität über 65 beträgt; oberhalb dieser Acidität kommt es zum Ausfallen solcher Mengen, welche um so grösser sind, je stärker der Harnsäuregehalt des Urins ist.

Wenn es also für unsere Patienten rathsam sein wird, durch reichliches Trinken die Wassermenge des Urins zu vermehren, andererseits durch geeignete Diät dessen Harnsäuregehalt zu vermindern, so ist ohne Weiteres klar, dass eine weitere Aufgabe in der Herabdrückung der relativen Acidität gelegen ist; je geringer dieselbe, desto eher wird Harnsäure zur Lösung kommen.

Herr Dr. Haussmann aus Kissingen hat auf meine Anregung die Beeinflussung der relativen Acidität durch die physiologischen Bedingungen der Nahrungsaufnahme studirt. Es gilt seit langer Zeit als feststehend, dass während der Magenverdauung die Acidität des Urins sinkt, um längere Zeit nach dem Essen mit dem Vorwiegen der Darmverdauung zu steigen. Auch mit der neuen Methode haben wir diesen Satz als zu Recht bestehend gefunden. Freilich zeigte es sich, dass er nicht so schematische und gleichmässige Geltung hat, wie man vielfach früher geneigt war anzunehmen. Ein und dieselbe Versuchsperson hatte bei gleichbleibender Nahrungsmenge und Nahrungsvertheilung doch an verschiedenen Tagen nicht unerhebliche Schwankungen in der relativen Acidität. Ich gebe einiges aus den Haussmann'schen Tabellen als Beispiel (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Versuchsperson E.

	Zeit der Urin- entleerung	Menge des Urins	Relat. Acid.	Bemerkungen.
4. Dec.	6—1 Vm.	950	58,4	1. Frühstück: 7 Uhr. 2. Frühstück: $\frac{3}{4}$ 10 Uhr. Mittagbrod: 1 Uhr. Suppe, Fleisch, Kar- toffeln. 6 Uhr: Suppe. Getränk abgemessen.
	1—5 Nm.	450	50,3	
	5—9 Nm.	390	61,6	
	9—6 Vm.	430	56,2	
5. Dec.	6—1 Vm.	575	74,4	
	1—5 Nm.	490	50,6	
	5—9 Nm.	315	45,2	
	9—6 Vm.	795	67,0	
6. Dec.	6—1 Vm.	880	83,3	
	1—5 Nm.	365	53,2	
	5—9 Nm.	212	48,0	
	9—6 Vm.	845	49,1	

Bei derselben Person der Urin in kürzeren Zwischenräumen gesammelt; die Nahrung genau dieselbe; festgesetzte Aenderungen nur in der Getränkmenge (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Zeit	Harn- menge ccm	Acidität	Bemerkungen.
9 Dec.			
11—1	218	68,36	
1—3	168	59,40	
3—5	280	46,00	
5—7	252	54,25	
11. Dec.			
11—1	132	76,97	
1—2	22	89,93	
2—3	127	79,59	
3—4	85	66,90	
4—5	140	75,96	
5—7	427	60,93	
7—11	1665	56,57	
12. Dec.			
11—1	197	65,47	
1—2	74	97,95	
2—3	78	74,70	
3—4	96	71,42	
4—5	74	71,97	
5—7	194	50,00	
7—11	1650	60,71	
16. Dec.			
11—1	222	59,37	
1—2	80	84,89	Zwischen 1—2 Uhr 430 ccm Wasser getrunken.
2—3	238	67,18	
3—4	93	45,25	
4—5	138	30,35	
5—7	237	51,78	
7—11	1460	57,35	
19. Dec.			
11—1	458	63,46	
1—2	107	76,50	Zwischen 11—12 Uhr 430 ccm Wasser getrunken.
2—3	66	60,75	
3—4	50	71,42	
4—5	116	78,08	
5—7	334	58,10	
7—11	1610	54,47	

Noch erheblicher sind die Schwankungen bei verschiedenen Menschen, auch wenn sie unter gleichen Ernährungsbedingungen gehalten werden.

Eine gesunde Person B. zeigte folgende Aciditätswerthe:

11—1 Vm.	92,9
1—3 Nm.	77,7
3—5 Nm.	73,5
5—7 Nm.	34,3
7—11 Nm.	42,8

Eine gesunde Person S. zeigte folgende Aciditäten:

5—8 $\frac{1}{2}$ Vm.	54,8
8 $\frac{1}{2}$ —12 Vm.	33,9
12 M.—5 Vm.	42,0

Dieselbe Person bei gleichbleibender Ernährung am nächsten Tag:

5—8 $\frac{1}{2}$ Vm.	39,5
8 $\frac{1}{2}$ —12 Vm.	42,7
12—5 Vm.	45,2.

Ich verzichte darauf, weitere Zahlen anzuführen, die in der Haussmann'schen Arbeit enthalten sind. Sie lehren, dass die Schwankungen der Acidität durchaus nicht vorauszuberechnen sind, wenn auch im Grossen und Ganzen ein Absinken nach dem Essen zu gewahren ist. Aber manchmal folgt unmittelbar nach dem Essen noch eine Erhebung, während die Senkung erst mehrere Stunden nach dem Essen eintritt.

Welcher Art die genossenen Speisen sind, übt auf die Reaction einen verhältnissmässig geringen Einfluss aus. Vegetabilische Kost erniedrigt zwar öfter die Acidität, jedoch nicht so stark, als man es manchmal bei Fleischkost ohne nachweisbaren Grund bemerkt.

Wenn wir unseren Patienten doch vorwiegend pflanzliche Kost anrathen, so geschieht es aus den oben besprochenen Gründen, um die Harnsäureproduction zu vermindern, nicht um die Reaction zu beeinflussen. Die hierüber angestellten Versuche legen aber einen praktischen Schluss nahe, der auch von früheren Autoren schon gefolgert worden ist: Wenn man durch Alkalien die Reaction des Urins abstumpfen will, so reicht man sie nicht zur Hauptmahlzeit, sondern in kleinen oft wiederholten Dosen, am besten Vormittags bis zur Mittagsmahlzeit, oder am späten Abend.

Es wurde weiter festgestellt, dass lauwarme Bäder im Sinne der Verminderung, körperliche Arbeit im Sinne der Erhöhung auf die relative Acidität einwirkt. Und damit wäre eine Erfahrung sanctionirt, die so viel Steinkranke an sich machen: Ruhe und lauwarme Bäder wirken höchst günstig, während Anstrengung und starke Bewegung nicht selten Schmerzen in der Nierengegend verursachen.

Reichlicher Genuss von Früchten erwies sich nicht in so hohem Maasse die Acidität herabsetzend, als wir voraussetzten. Es ist neuerdings so häufig von der „Citronencur“ gegen die verschiedensten Krankheiten die Rede. Durch dieselbe wird angeblich die Reaction des Urins der alkalischen genähert, so dass sie also für Uratiker ganz besonders bekömmlich sein müsste. Die Prüfung zeigte, dass der Saft von 8 Citronen am Abend genossen die relative Acidität der 24stündigen Urinmenge nur unerheblich herabsetzt. Als Herr Bendix die Haussmann'schen Versuche auch mit Apfelsinen wiederholte, ergab sich ebenfalls nur eine unwesentliche Verminderung der relativen Acidität. Das Ergebniss ist wohl so zu erklären, dass die in den Früchten enthaltene

organische Säure zu Kohlensäure verbrennt und durch die Lunge abgeschieden wird, während zu wenig Aschen darin enthalten sind, um eine Bindung zu kohlensaurem Alkali und deren Durchführung durch die Nieren zu gestatten.

Noch zwei andere kleine Ergebnisse wurden gefunden: Abführmittel, welche Diarrhoe erzeugen, vermehren die relative Acidität; gesteigerte Diurese verringert dieselbe. Die letztere Thatsache wurde zuerst von Rüdel erhoben; sie wird durch Haussmann's Zahlen bestätigt¹⁾.

Für die Behandlung unserer Steinkranken folgt hieraus, dass Erhöhung der Urinmenge auch unter dem eben hervorgehoben Gesichtspunkt von grosser Bedeutung ist.

Des Weiteren haben wir zahlenmässig festzustellen gesucht, wie auf die Acidität des Harns diejenigen Mittel einwirken, welche in dem Rufe stehen, besonders als Lösungsmittel der Harnsäure zu dienen. Wir untersuchten zuerst den Effect der organischen Basen: Piperazin, Lysidin, Urotropin, welche im Reagensglas so grosse Mengen Harnsäure zu lösen vermögen, und welche nach den Angaben vieler Autoren auch dem Urin ein grosses Harnsäurelösungsvermögen verleihen.

Unsere Versuche zeigten, dass die organischen Basen in der That unzersetzt in den Urin übergangen und nicht etwa unter NH_3 -Abspaltung sich zersetzten.

Thatsächlich wird durch diese Aminbasen die Acidität des Urins vermindert, wie aus folgenden von Bendix erhaltenen Zahlen hervorgeht.

Tabelle 4.

26jähriger Reconvalescent von Gelenkrheumatismus.

Zeit	Menge	Relative Acidität	Medicament
7—1 Nm.	870	65,8	0
1—7 Nm.	1150	72,5	
7—7 Vm.	1070	66,4	
7—1 Nm.	500	60,0	2 g Piperazin
1—7 Nm.	970	30,2	
7—7 Vm.	1000	49,6	
7—1 Nm.	500	85,0	2 g Lysidin
1—7 Nm.	600	62,2	
7—7 Vm.	700	58,5	
7—1 Nm.	600	65,5	2 g Urotropin
1—7 Nm.	600	50,0	
7—7 Vm.	900	61,5	

1) Haussmann selbst berechnet die absoluten Zahlen der Acidität und kommt dadurch theilweise zu Anschauungen, die von den meinigen abweichen.

Denken wir der oben sicher festgestellten Thatsache, dass die Harnsäurelösung der relativen Acidität entspricht, so müssen wir anerkennen, dass den organischen Basen in der That der ihnen nachgerühmte Lösungseffect zukommt.

Es ist nur die Frage, ob wir praktische Veranlassung haben, diese theuren Mittel therapeutisch anzuwenden. Das möchte ich deswegen nicht rathen, weil wir in der bequemen Lage sind, mit anorganischen Alkalien nach Gefallen die relative Acidität herabzudrücken. Natron bicarbonicum beeinflusst das Verhältniss von einfach saurem zu zweifach saurem Phosphat in ganz eclatanter Weise. Die folgenden Zahlen mögen dies beweisen.

Tabelle 5.

Zeit.	Menge.	Relative Acidität.	Medicament.
7—1 Nm.	1000	62,5	0
1—7 Nm.	1100	66,7	
7—7 Vm.	1000	65,7	
7—1 Nm.	1000	65,7	4 g Natron bicarb.
1—7 Nm.	1100	61,5	
7—7 Vm.	500	56,0	
7—1 Nm.	1000	73,9	10 g Natron bicarb.
1—7 Nm.	1100	54,5	
7—7 Vm.	850	44,6	
7—1 Nm.	1000	42,8	20 g Natron bicarb.
1—7 Nm.	1050	44,3	
7—7 Vm.	1020	42,3	

Ein Patient, welcher 800 ccm Selterser Wasser zwischen 10 Vorm. und 5 Nachm. trank, bot folgendes Verhalten des Urins.

Tabelle 6.

Zeit.	Menge.	Relative Acidität.
11—1	128	44,4
1—3	395	38,5
3—5	382	55,5
5—7	370	34,8
7—11	640	54,9

Pflanzensaure Alkalien wirken ebenso wie kohlensaures Natron; nach 200 g Saturatio citrica betrugen die Aciditätswerthe:

7—1: 63,5; 1—7: 56,8; 7—7: 50,50;

nach 4 g Lithion citricum:

7—1: 49,2; 1—7: 45,7; 7—7: 50,0;

nach 5 g Lithion citricum:

7—1: 44,0; 1—7: 31,9; 7—7: 45,7.

Ich möchte also sagen: Patienten, welche einmal an Uratsteinen gelitten haben, sind so zu halten, dass die relative Acidität ihres Urins 60 nicht überschreite, am besten sich zwischen 45 und 60 halte. Das geschieht am besten dadurch, dass sie des Vormittags und am späten Nachmittag geringe Mengen alkalischer Salze oder pflanzensaurer Salze zu sich nehmen. Dieselben mit dem Essen oder unmittelbar danach zu geniessen, erscheint nicht rathsam, da ein Herabgehen der Acidität gleich nach dem Mittag in den meisten Fällen von selbst geschieht. Grosse Mengen sind durchaus nicht nothwendig; pro Tag dürften 4–10 g angemessen sein. Es empfiehlt sich wohl, sie in Mineralwässern zu reichen; jedes der zahlreichen Wässer ist wohl hier gleich gut, ob es nun 1 p.M. Natroncarbonat mehr oder weniger hat. Biliner, Vichy sind gewiss am meisten zu empfehlen, aber Selterser, Salzbrunner, Fachinger u. v. a. sind nützlich. Das sog. Wiesbadener Gichtwasser mit 7 p.M. NaCl und 8 p.M. Na_2CO_3 ist besonders empfehlenswerth. Von jedem dieser Wässer werden täglich $\frac{3}{4}$ –1 l getrunken, in kleinen Zwischenräumen, so zwar, dass die Zeit während und nach der Hauptmahlzeit frei bleibt. Es steht nichts im Wege, durch Lösung von 6 g Soda in 1 l Wasser solch ein diätetisches Trinkwasser sich selbst zu bereiten.

Ich möchte nun zum Schluss fragen, ob es ausser den dargestellten Mitteln, der Ordnung der Diät, der reichlichen Flüssigkeitszufuhr und dem Genuss alkalischer Wässer noch andere Mittel giebt, die über die Beeinflussung der Reaction hinaus noch wirksam wären, Mittel, welche in einer specifischen Weise Harnsäure lösen könnten. Dass dies weder die oben genannten organischen Basen, noch auch das Lithion vermögen, brauche ich nicht nochmals auseinander zu setzen. Diese Mittel gehen in den Urin über und vereinigen sich mit den vorhandenen Säuren je nach den vorhandenen Mengen derselben, so dass z. B. der grösste Theil des eingenommenen Lithions als Chlorlithium, und nur ein kleinster Rest als harnsaures Lithion zu erscheinen vermag.

Es giebt nur ein Mittel, welches im Stande ist, Harnsäure zu lösen, unabhängig von den Gesetzen der Massenwirkung und der Acidität, das ist eine Substanz, deren Wirkung seit Jahren bekannt ist, und welche doch nur wenig angewandt ist, weil niemals industrielle Reclame dafür geschäftig war, der Harnstoff.

Vor etwa 6 Jahren hat Rüdel im pharmakologischen Institut zu Heidelberg festgestellt, dass Harnstoff die Harnsäure zu lösen vermag.

Er hat dieses Verhältniss herangezogen, um zu erklären, weshalb im normalen Urin soviel mehr Harnsäure gelöst werden kann, als im Wasser möglich ist. Darauf hat v. Mering empfohlen, man solle uratische Patienten viel Fleisch essen lassen, denn wer viel Fleisch isst, hat viel Harnstoff im Urin. Ich glaube aber, wenn man den Patienten aus diesem Grunde viel Fleisch essen lässt, so schlägt man ihm mit der

einen Hand Wunden, um sie ihm mit der anderen zu heilen. Besser vermeidet man wohl die reiche Harnsäurebildung durch vieles Fleisch, und giebt dem Patienten den Harnstoff als fertiges Präparat. So hat es seit vorigem Jahr Rosenfeld in Breslau angewendet; so ist es, wie ich aus dem Bericht über den letzten Congress für innere Medicin ersehen habe, in der letzten Zeit von vielen Klinikern verabreicht worden.

Ich selbst habe die therapeutische Anwendung reinen Harnstoffes seit beinahe 2 Jahren in grossem Maassstabe erprobt. Ich glaube sagen zu dürfen, dass dieser Stoff ein ausgezeichnetes Mittel gegen harnsaure Diathese darstellt. Ich gebe es solchen Patienten, welchen Harnsteine abgegangen sind, und welche von Neuem an Koliken bezw. Hämaturien leiden. Ich verfehle nicht, nochmals auf die bekannte Thatsache hinzuweisen, dass reichliche Zufuhr alkalischer Flüssigkeiten in vielen Fällen bei geeignetem Verhalten der Patienten auch ohne Harnstoff die Symptome beseitigt; aber jeder Arzt wird gern ein Mittel besitzen, das ganz allein dasselbe zu leisten vermag, wie die bisher erprobten Methoden.

Ich verordne:

Urae purae 10,0 (— 20)
 Aqu. destill. 200,0
 2stdl. 1 Esslöffel.

Schädliche Nebenwirkungen dieses Medicaments habe ich nicht gesehen, trotzdem ich schon mehrfach bis 500 g hintereinander habe verbrauchen lassen.

Eine erwünschte Nebenwirkung ist die oft bemerkbare Erhöhung der Diurese, auf welche ich an anderer Stelle hingewiesen habe.

Die harnsäurelösende Wirkung des Harnstoffs, die ich in vielen Fällen klinisch an dem Schwinden kolikartiger Symptome und der klaren Entleerung früher getrübler Urine erprobt habe, zeigt sich experimentell in eindeutiger Weise darin, dass der Urin nach der Einnahme von Harnstoff bei gleichbleibender relativer Acidität verhältnissmässig viel Harnsäure löst.

Tabelle 7.

Relative Acidität.	Der geprüfte Urin enthielt Harnsäure in 100 ccm	In 100 ccm Urin lösten sich in 4 Std. Gramm Harnsäure.
53,1	0,0941	0,0213
48,1	0,0854	0,0524
65,7	0,0856	0,0372
61,2	0,0763	0,0368

In der vorstehenden Tabelle sind die von mir ermittelten Zahlen enthalten; die geprüften Urine sind von Patienten entleert, welche in 24 Stunden 20 g Harnstoff eingenommen hatten. Die 24stündige Urinmenge wurde über Chloroform gesammelt, und in derselben die relative Acidität, der Harnsäuregehalt und das Lösungsvermögen für Harnsäure bestimmt (s. Tabelle 7).

Diese Zahlen zeigen auf's Klarste, wie bedeutend das Lösungsvermögen für Harnsäure ist, welches dem Urin nach dem Einnehmen von Harnstofflösungen zukommt.

Durch meine Ausführungen hoffe ich gezeigt zu haben, dass wir wohl im Stande sind durch eine rationelle Prophylaxe die Bildung harnsaurer Nierenconcretionen zu verhüten.

XII.

Ueber die diuretische Wirkung des Harnstoffs.¹⁾

Von

Dr. G. Klemperer.

M. H.! Meine kurze Mittheilung möchte Sie an eine Frage erinnern, welche gewiss nicht selten für einen Jeden von Ihnen von practischer Bedeutung gewesen ist: Soll man einen frischen Ascites bei Lebercirrhose punktiren oder nicht? Ich spreche mit Betonung von einem frischen Ascites. Denn wenn es sich um eine alte Lebercirrhose handelt, deren Ascites schon sehr oft punktirt war, um sich schnell wieder anzusammeln, so hat man ja meist keine Wahl. Die ausserordentlichen Beschwerden der Bauchwassersucht zwingen zu schneller Entleerung, die wenigstens für kurze Zeit mässige Erleichterung bringt. Wie soll man sich aber verhalten, wenn der Ascites vorher noch nicht punktirt worden war? Es ist neuerdings fast allgemein üblich geworden, auch so frischen Ascites alsbald zu entleeren. Man glaubte durch die Entlastung der Nierenarterien vom Druck des Bauchwassers am besten die Nierensecretion in Gang zu bringen und man hat die „frühzeitige Punction“ zur besonderen Behandlungsmethode der Lebercirrhose erhoben.

Ich selbst habe eine grosse Zahl von Lebercirrhosen mit frühzeitiger Punction behandelt, ohne doch so gute practische Erfolge zu sehen, wie die Lobredner dieser Methoden versprechen. Besonders nachdenklich wurde ich, als ich plötzliche Todesfälle erlebte, einen durch Herzcollaps, einen anderen durch Magenblutung, welche unmittelbar nach der Punction eintraten. Die Literatur kennt nicht wenig solcher Fälle, und es liegt nahe, sie durch die plötzliche Ueberfüllung der druckentlasteten Bauchgefässe zu erklären, die in einem Fall zur Anämie der Medulla oblongata, im andern Fall zur Berstung eines Magengefässes führte.

Ich begann der Vorstellung Raum zu geben, dass es weit besser wäre, die Druckverhältnisse im Abdomen in allmäliger Weise zu ändern. Auch schien es mir plausibel, dass der Druck des Wassers auf die Bauch-

1) Demonstration in der Gesellschaft der Charité-Aerzte am 19. December 1895.

gefässe in gewissem Sinne einen heilsamen Einfluss ausübte, da durch die hierdurch gesetzte Verengerung des Portalkreislaufs die Bildung von Collateralen um so nachdrücklicher angeregt werden musste. Den Druck auf die Nieren glaube ich nicht als so hinderlich ansehen zu sollen, seitdem ich gesehen habe, dass Leute mit grossem Ascites tägliche Urinmengen von 4000 ccm zu produciren vermögen. So ging ich dazu über, Lebercirrhosen mit frischem Ascites nur mit Diureticis zu behandeln. In einer Reihe von Fällen haben wir zu diesem Zwecke das Calomel, in 10 Dosen zu 0,2 g, in drei Tagen genommen, angewendet. Mehrfach haben wir diese Darreichung mit Digitalis combinirt, 3mal je 1 g im Infus von 200 ccm, 2stündlich 1 Esslöffel.

Von dieser Calomel-Digitalis-Therapie hat namentlich Senator¹⁾ hervorragende Erfolge berichtet. Ich darf sagen, dass wir ebenfalls recht günstige Erfolge gesehen haben, wenn ich auch so schnelles Schwinden von Ascites wie Schwass nicht erlebt habe. Und ich möchte nicht verfehlen, auf die grossen Uebelstände der Calomeltherapie hinzuweisen; Calomel ist ein Mittel, dessen Nebenwirkungen sich gar nicht voraussehen lassen. So sehr es in einigen Fällen durch die ausserordentlich reichliche Diurese erfreut, so sehr schädigt es in anderen Fällen durch Stomatitis, Darmentzündungen, Albuminurie.

Herr Geheimrath v. Leyden lehrt in der Klinik, dass er um so vorsichtiger im Gebrauch von Calomel werde, je länger er nun dieses Mittel anwende. Und wenn ich meiner eigenen Erfahrung gedenken darf, so muss ich gestehen, dass ich, zumal in der Privatpraxis, Calomel als Diureticum erst als ultimo ratio heranziehe. So darf ich hoffen, Ihr Interesse zu gewinnen für ein Arzneimittel, das mir gerade bei der Behandlung von Ascites bei Lebercirrhose hervorragend gute Dienste geleistet hat, das ist der Harnstoff.

Zu seiner Verwendung bin ich auf folgendem Wege gelangt. Den Fachgenossen von der inneren Medicin wird bekannt sein, dass vor einigen Jahren Mering²⁾ und Rüdel³⁾ auf die Eigenschaft des Harnstoffs, Harnsäure zu lösen, hingewiesen haben. Namentlich der Letztere hat in sehr schönen Versuchen gezeigt, dass der harnsaure Harnstoff in Wasser löslich ist, und dass dem Urin zugesetzter Harnstoff verhältnissmässig grosse Mengen Harnsäure in Lösung zu halten vermag. Die naheliegende therapeutische Nutzanwendung aus diesen ausgezeichneten Experimenten hat meines Wissens bis vor Kurzem Niemand gezogen. Erst im Juli d. J. ist eine vorläufige Mittheilung von G. Rosenfeld⁴⁾ (Breslau) erschienen,

1) Vergl. Schwass, Berliner klin. Wochenschrift. 1887. S. 688.

2) Congress für innere Medicin. 1893.

3) Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 30.

4) Centralblatt für klin. Medicin. No. 28.

welcher bei harnsaurer Diathese Harnstoff medicamentös darreicht und in einer sinnreichen Bestimmungsweise den bedeutenden Effect dieser Medication nachweist.

Ich selbst habe einer grösseren Zahl von Patienten, die an harnsauren Nierensteinen leiden, Harnstoff als Medicament gegeben; indem ich mir natürlich eine eingehende Darstellung der Behandlungsergebnisse für eine andere Gelegenheit vorbehalte, möchte ich doch schon hier den Harnstoff für ein ganz ausgezeichnetes Medicament gegen Nephrolithiasis empfehlen, welches nach meinen Erfahrungen dem Piperazin, Lysidin u. a. weitaus überlegen ist. Ich gab vorsichtig ansteigend Harnstofflösungen von 1:200 bis 15:200, und bei einer grossen Reihe von Patienten bemerkte ich ausser dem erwünschten Effect der Harnsäurelösung die andere Wirkung, die den Patienten nicht weniger nützlich war: die Diurese stieg erheblich unter der Harnstoffmedication.

So gewöhnte ich mich an die Vorstellung, den Harnstoff als Diureticum zu betrachten. Theoretische Erwägungen schienen dieser Vorstellung günstig zu sein. Ist doch der Harnstoff der Typus der von Cohnheim so genannten „harnfähigen“ Stoffe, welche im Blute sich sammelnd, das gesunde Nierenepithel zur Secretion reizen. Die künstliche Zufuhr von Harnstoff erhöhte also den ädaquaten Reiz und musste danach als ein physiologisches Diureticum angesehen werden. Mit dieser Vorstellung stimmt dann auch meine Erfahrung, dass der Harnstoff bei Nierenerkrankungen am wenigsten leistet, während er bei Herzaffectationen eine deutliche Erhöhung der Diurese herbeiführt. Die besten Dienste aber hat er mir bisher bei zwei Fällen von Lebercirrhose geleistet, die ich Ihnen nun demonstrieren will.

Vorher das Nothwendige über die Art der Verordnung.

Ich verschreibe:

Urae purae ¹⁾ 10,0
Aqua destillatae 200,0.
Stündlich 1 Esslöffel.

Nach einigen Tagen steige ich auf 15 g täglich, bald danach auf 20:200,0 und diese tägliche Menge lasse ich nun 2 bis 3 Wochen fortnehmen. Eine schädliche Einwirkung dieser grossen Harnstoffdosen macht sich weder auf den Appetit, noch auf die Verdauung geltend. Der Geschmack der Harnstofflösung ist nicht gerade angenehm, lässt sich aber durch Nachtrinken von Milch ohne Weiteres beseitigen. Besonders Widerwillen gegen das Medicament bin ich bei keinem der zahlreichen Patienten, die es eingenommen haben, begegnet.

1) Urea wird in einigen Apotheken auf meinen Wunsch vorräthig gehalten, z. B. in der Kronenapotheke. Die chemische Fabrik von Kahlbaum liefert 100 g Harnstoff für 2,50 Mk.

Fall I. Albert Beneke, Restaurateur, 33 Jahre, aufgenommen auf die 1. med. Klinik am 19. November 1895.

Pat. ist stets gesund gewesen und hat in auskömmlichen Verhältnissen gelebt. Er hat jahrelang stark getrunken, wie er selbst angiebt, täglich bis 20 Glas Bier und für 75 Pf. Schnaps.

Sein jetziges Leiden begann vor 3 Jahren mit Verdauungsbeschwerden, Magen-drücken, morgendlichem Schleimbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoen, Verstopfung. Bis dahin sehr fettleibig, magerte er allmähig ab. Seit einem Jahre schwillt der Leib mehr und mehr an; er ist in dauernder ärztlicher Behandlung gewesen und hat vielfältige Medicamente genommen, ohne dass das Zunehmen der Bauchwassersucht gehindert wurde. Seit 2 Monaten besteht leichter Icterus. Seit einigen Tagen schwellen die Unterschenkel an und die Spannung des Unterleibes wird unerträglich. Deshalb kommt Pat. am 19. XI. zur Charité.

Status praesens: Pat. ist mittelgross, ziemlich abgemagert, leicht icterisch. Respirationsfrequenz 32. Puls 120, von mittlerer Spannung. Der Leib ist ausserordentlich hervorgewölbt, bei Rückenlage gedämpfter Percussionsschall in den abhängigen Partien bis zum Nabel, seitlich bis zur Verlängerung der Mammillarlinien. Bei Lagewechsel schnelle Veränderung des Percussionsschalles: immer die oberen Partien laut tympanitisch. Beim Anschlagen deutliche Fluctuation. Keine Empfindlichkeit des Leibes. Die Bauchhaut von stark geschwollenen Venen bedeckt. Der Umfang des Leibes in Nabelhöhe beim Liegen des Pat. 106 cm. Leber und Milz bei dem grossen Ascites nicht zu fühlen. Lungen und Herz gesund. Urin braunroth, frei von Eiweiss.

Diagnose: Cirrhosis hepatis.

Es wurde verordnet, dass Pat. im Bett liegen bleibe. Diät: Täglich 2 L. Milch, 2mal $\frac{1}{2}$ L. Suppe, zu Tisch 70 g Fleisch und 200 g Kartoffelbrei, später noch 250 g Brod, 50 g Butter, 2 Eier. Medicamentöse Verordnung von Zeit zu Zeit 1—2 Esslöffel Infusum Sennae comp. und täglich eine diuretische Mixtur.

Aus der folgenden Tabelle ist der Erfolg der Verordnungen zu ersehen.

Datum.	Diuretisches Medicament.	Harn-menge. ccm	Abführmittel.	Zahl der Stühle.	Bemerkungen.
20. Nov.	Liq. kal. acet. 10.	250		1	Leibesumf. 106.
21. "	Liq. kal. acet. 10.	250	Inf. Sennae 1 Essl.	3	
22. "	Urea 10 g	1200	Inf. Sennae 2 Essl.	5	
23. "	" 10 "	1100		1	
24. "	" 10 "	900	Inf. Sennae 1 Essl.	2	
25. "	" 10 "	1200		2	
26. "	" 10 "	1500		2	
27. "	" 10 "	1200	Inf. Sennae 2 Essl.	3	
28. "	" 10 "	1800	Inf. Sennae 1 Essl.	3	
29. "	" 10 "	2000		2	
30. "	" 10 "	1800	Inf. Sennae 2 Essl.	5	Pat. fängt an stundenweis ausser Bett zu sein.
1. Dec.	" 10 "	3000			
2. "	" 10 "	2400			
3. "	" 10 "	3000			

Datum.	Diuretisches Medicament.	Harn- menge. ccm	Abführmittel.	Zahl der Stühle.	Bemerkungen.
4. Dec.	Urea 15 g	4000	2 Theel. Pulv. Liquir.	4	
5. "	" 15 "	4200		2	Leibesumfang 93 cm
6. "	" 15 "	3700	2 Theel. Pulv. Liquir.	4	
7. "	" 15 "	3000		3	
8. "	" 15 "	3600	2 Löffel Sennae.	4	
9. "	" 15 "	3000		2	
10. "	" 15 "	3000		2	Leibesumfang 88 cm
11. "	" 15 "	3400	1 Löffel Sennae.	4	
12. "	" 20 "	3550		3	
13. "	" 20 "	3550	1 Löffel Sennae.	4	Pat. ist fast den ganzen Tag ausser Bett.
14. "	" 20 "	3500		3	
15. "	" 20 "	3550	2 Löffel Sennae.	5	
16. "	" 0 "	3300		3	Leibesumfang 86 cm
17. "	" 0 "	2700	1 Löffel Sennae.	5	Patient fühlt sich
18. "	" 0 "	2500		1	beschwerdefrei.

Pat. hat das Medicament ohne jede Nebenwirkung gut vertragen. Sein Allgemeinbefinden hat sich stetig gebessert, der Icterus ist bis auf eine Spur verschwunden. Ascites ist kaum noch nachzuweisen. Die Leber ist jetzt sehr deutlich durchföhlbar, sie überschreitet in der Mammillarlinie den Rippenbogen um einen Querfinger, ist hart und von deutlich unebener Oberfläche. Die Milz ist eben unter dem linken Hypochondrium zu föhlen. Pat. verlässt auf seinen Wunsch das Hospital.

Fall II. Schmidt, Franz, Arbeiter, 35 Jahre, aufgenommen 2. Dec. 1895.

Pat. war früher stets gesund. Treibt seit Jahren starken Abusus spirituosorum. Seit etwa einem Jahr Verdauungsbeschwerden. Anschwellung des Leibes seit $\frac{1}{2}$ Jahr. Seit 8 Wochen Icterus. Anfang October ging Pat. in ein hiesiges Krankenhaus, von wo er wegen Alkoholdelirien nach Dalldorf verlegt wurde. Von dort ins Krankenhaus zurückgebracht, wurde er mit Milchdiät und Cremor tartari behandelt; der Ascites nahm ab, er wurde gebessert entlassen. Trotzdem er zu Haus Cremor tartari weiter nahm, wuchs die Schwellung des Leibes, so dass Pat. am 2. December die Charité aufsuchte.

Pat. ist mittelgross, schwach icterisch, etwas abgemagert. Respiration 18, hauptsächlich costal. Puls 112, Radialis leicht sclerosirt. Abdomen stark hervorgewölbt, deutliche Fluctuation, Dämpfung über den abhängigen Partien mit Schallveränderung bei Lagewechsel. Viel geschwollene Venen auf der Bauchhaut. Leber und Milz nicht durchzuföhlen. Herz gesund, über den Lungen vereinzelte bronchitische Geräusche. Der Urin braungelb, ohne Eiweiss.

Diagnose: Cirrhosis hepatis.

Die ärztliche Verordnung wie im vorhergehenden Fall. Die folgende Tabelle zeigt den weiteren Verlauf.

Datum.	Diuretisches Medicament.	Harn- menge. ccm	Abführmittel.	Zahl der Stühle.	Bemerkungen.
3. Dec.	0 g	600		1	
4. "	Urea 10 g	600	Karlsb. Salz 2 Theel.	2	
5. "	" 10 "	1100		2	
6. "	" 10 "	1500	2 Essl. Sennae.	4	
7. "	" 10 "	2400		3	
8. "	" 10 "	2600		2	Umfang d. Leibes 97 cm.
9. "	" 10 "	2800	2 Essl. Sennae.	3	Pat. ist mehrere Std. ausser Bett.
10. "	" 10 "	2600		2	
11. "	" 10 "	2800		2	
12. "	" 10 "	1950		2	
13. "	" 20 "	2450		2	
14. "	" 20 "	3375	Karlsb. Salz 1 Theel.	3	
15. "	" 20 "	2800		2	
16. "	" 20 "	3500		1	Patient ist meist ausser Bett.
17. "	" 20 "	4400		2	
18. "	" 20 "	3400	2 Essl. Sennae.	4	
19. "	" 20 "	4050		2	Umfang 86 cm.
20. "	" 20 "	4000		2	
21. "	" 20 "	5100	1 Essl. Sennae.	3	Umfang 82 cm.

Pat. hat das Medicament ohne Nebenwirkung vertragen. Die Schwellung des Leibes ist ganz verschwunden, die verhärtete granulirte Leber, sowie die vergrößerte Milz ist deutlich zu fühlen. Die Verdauungsbeschwerden sind gänzlich gewichen; Pat. fühlt sich recht frisch. Nur ein leichter Icterus zeigt noch das Bestehen der Leberkrankheit an.

M. H.! Ich glaubte Ihnen diese beiden Krankheitsfälle demonstrieren zu sollen, weil sie beide eclatante Beispiele darstellen, wie gut ein frischer Ascites bei Lebercirrhose auch ohne Punction verschwinden kann.

Die beiden Fälle zeigen gleichzeitig in sehr deutlicher Weise, was der Harnstoff bei gesunden Nieren zu leisten vermag. Ich möchte Ihnen dies Diureticum zu weiteren Versuchen an geeigneten Fällen bestens empfehlen.

XIII.

Hydrotherapie in der inneren Klinik.

(Vortrag, gehalten auf dem XVII. Balneologencongress zu Berlin.)

Von

Dr. G. Klemperer.

Als mir der sehr ehrenvolle Auftrag zu Theil wurde, in dieser ausgezeichneten Versammlung zu sprechen, habe ich geglaubt, es würde die Herren vielleicht interessiren, zu hören, wie wir in der Leyden'schen Klinik auf Anregung und auf Veranlassung des Herrn Geh.-Rath v. Leyden die hydrotherapeutischen Heilfactoren anwenden. Es liegt mir fern, die Frage nach dem Wesen der hydrotherapeutischen Einwirkungen vor Ihnen ausführlich behandeln zu wollen, zumal erst gestern, wie ich gelesen habe, in ausgezeichneter Weise die in Betracht kommenden Factoren erörtert wurden. Ich möchte nur sagen, dass es sich nach meiner Ansicht bei der hydrotherapeutischen Einwirkung um einen ganz ausserordentlichen, unvergleichlichen Reiz auf das Nervensystem handelt, einen Reiz, der auf die verschiedenen Organe, sofern sie nervösen Einwirkungen unterstehen, ausgeübt wird und der sich dadurch in nervösen Störungen dieser Organe sehr nützlich erweist. Einer weiter gehenden theoretischen Begründung der hydrotherapeutischen Wirksamkeit möchte ich mich nicht anschliessen. Ich will nicht leugnen, dass, wie gestern Herr Winternitz ausgeführt hat, die Leukocytenzahl im Bade vermehrt wird, auch dass die Alkalescenz des Blutes im Bade zunimmt. Aber ich möchte nicht glauben, dass diese Einwirkungen so wesentlich sind, dass deswegen die hydriatische Einwirkung vorgenommen wird. Dazu sind diese Wirkungen viel zu schnell vorübergehend und quantitativ viel zu geringfügig. Im Vergleich zu den ganz mächtigen Regulationsvorrichtungen, über die der gesunde und der erkrankte Körper sonst verfügt, und im Vergleich zu den Einwirkungen, die andere Heilverfahren darbieten, ist nach meiner Meinung diese Seite der hydrotherapeutischen Einwirkung eine so wenig wirksame, dass sie nur als mässiges Unterstützungsmittel anderer Heilwirkungen in Betracht kommt.

Gehe ich nun zur Sache selbst über, so will ich von der Behandlung der Infectiouskrankheiten nicht ausführlich sprechen. Natürlich baden auch wir nach guter Sitte unsere Typhuskranken. Wir geben ihnen Bäder von $25-20^{\circ}\text{C}$. von 10—15 Minuten Dauer, wenn der Patient über $39,5^{\circ}$ fiebert; doch wird kaum jemals ein Kranker öfter als dreimal täglich gebadet; nach 10 Uhr abends hört das Baden auf. Im Remissionsstadium, im Recidiv und bei heruntergekommenen Kranken sehen wir ganz von Bädern ab. Wir schreiben wohl den Bädern eine wesentliche Einwirkung zu. Aber die antithermische Einwirkung des Bades kommt doch nur in Frage neben den anderen Einwirkungen: der Lagerung, der Reinlichkeit, der Pflege, vor allen Dingen der Ernährung; und wenn nun einmal das Gift im Körper kreist, so kann das Bad trotz der Herabsetzung der Temperatur und der Anregung der Herzthätigkeit, trotz der Beeinflussung der Leukocytenzahl und der Blutalkalescenz doch der wesentlichen Wirkung des Giftes auf die Centra des Nervensystems nicht sehr wesentlich entgegenarbeiten. Wie gesagt, die Bäderbehandlung ist eine unterstützende; aber wir glauben nicht, dass sie eine entscheidende Einwirkung auf den Infectionsprocess ausübt, und dass man nun das Bad geradezu mit dem Heilserum vergleichen darf, das möchte ich doch als ausserhalb unserer klinischen Anschauungen liegend bezeichnen. Der sehr mächtigen Wirkung, die das specifische Heilserum auf den specifischen Giftstoff ausübt, darf das Bad nicht entfernt an die Seite gesetzt werden.

Weit mächtiger erscheint uns der Effect der Wasserbehandlung bei der Behandlung allgemeiner Neurasthenieen, wie sie ja in der Privatpraxis von jeher schon üblich ist. In unserem allgemeinen klinischen Material sind freilich die allgemeinen Neurasthenieen, wie sie durch die Wirkung vieler psychischer Reize in besser situirten Kreisen sehr häufig vorkommen, verhältnissmässig recht selten. Die Arbeiter haben im ganzen sehr gute Nerven, und inmitten der schweren socialen Erregungen, die wir durchleben, mag es uns doch mit einem gewissen Trostgefühl erfüllen, dass die Reize, welche die Gebildeten so oft in Unruhe und Erkrankung versetzen, an den Arbeitern im grossen und ganzen spurlos vorübergehen. Man sieht freilich auch hier und da im Hospital einen echten Neurastheniker. Aber viele Erfahrungen habe ich an klinischem Material nicht sammeln können.

Eine gewisse Rolle spielt die traumatische Neurose. Diese behandeln wir sehr häufig mit vielen hydrotherapeutischen Proceduren: mit Bädern, mit Einwickelungen, mit Douchen, mit Brausen, und ich möchte darauf hinweisen, dass es wohl im allgemeinen nützlich wäre, wenn zu der Gymnastik und der mechanischen Behandlung der Unfallverletzten auch die Hydrotherapie hinzuträte.

Ich möchte nun einige Worte sagen über die Behandlung der Lungenkrankheiten. Auf unserer Klinik betrachten wir die Hydrotherapie als einen ganz wesentlichen Factor der Behandlung in Bezug auf das Bronchialasthma. Das entspricht wieder der Auffassung, die ich vertreten möchte, dass es sich um Bekämpfung nervöser Störungen handelt. Das sogenannte Bronchialasthma ist ja ein exquisit nervöser Symptomcomplex, der freilich in seinen Folgen zu vielen organischen Veränderungen führen kann. Bei dieser ausgesprochenen Neurose erscheint die Kaltwasserbehandlung a priori indicirt, und so möchte ich die Resultate, die wir von der Behandlung des nervösen Asthmas durch hydrotherapeutische Einwirkungen gesehen haben, als sehr gute bezeichnen.

Wir lassen die Asthmatiker frühmorgens lauwarme Bäder nehmen und nachher kalte Uebergiessungen machen, legen dabei sehr grossen Werth auf abstufungsweises Vorgehen, so dass wir zuerst geringere, dann grössere Kälteeinwirkungen machen, aber wir lassen sie auch schliesslich mit Wasser von 15° C. übergiessen aus der Giesskanne und Regendouche, und ich habe eine ganze Reihe von Fällen von Bronchialasthma in der Klinik behandelt, bei denen auf diese Weise sehr schöne Resultate erzielt worden sind. Es ist ja bekannt, dass ein geringer nervöser Reiz unter Umständen den Asthmakranken sich sehr nützlich erweist. Freilich hat diese Behandlungsmethode auch öfters ganz versagt. Das ist ja bei allen Behandlungsmethoden, die sich an die Nerven wenden, gemeinsam, dass ihr Effect ein sehr wechselnder und schwer voraus zu berechnender ist. Aber ich würde es für einen Fehler halten, wenn ein Asthmatiker nicht auch einmal einer Kaltwassercur resp. hydrotherapeutischen Procedur unterzogen wird.

Auf Ihrer Tagesordnung steht noch eine Reihe von Vorträgen über die Behandlung der Lungentuberculose durch Kaltwasser. Ich will den Herren nichts vorwegnehmen, nur unseren Standpunkt dahin präcisiren, dass bei dieser Krankheit wie in anderen Infectionen die Hydrotherapie nur den Werth haben kann, unterstützend einzuwirken. Bei der Lungentuberculose steht die Ernährung weitaus im Vordergrund. Immerhin mag zur Stärkung des Organismus auch auf die Hydrotherapie recurrirt werden. Aber ein so wesentlicher Einfluss, wie bei der Asthmabehandlung, wird bei der Lungenphthisis von uns nicht anerkannt, obwohl wir ja unseren Tuberculösen auch die erfrischende und anregende Wohlthat einer milden Kaltwasserbehandlung gern zutheil werden lassen.

Viel grösser ist ihre Rolle bei nervösen Herzkrankheiten. Dass bei denjenigen Patienten, die bloss an nervösen Zuständen leiden, Palpitationen, Tachycardien, Beklemmungen u. s. w., das kalte Wasser ganz ausgezeichnet ist, brauche ich nicht näher auszuführen. Aber es spielt auch eine ganz gewaltige Rolle bei organischen Herzkrankheiten, und wir versäumen nicht, unsere Aorteninsufficienzen und unsere Myocarditiden

u. s. w. im Stadium guter Compensation auch hydrotherapeutisch zu behandeln, wenn wir auch freilich nicht meinen, dass wir dadurch die Krankheit selber wesentlich beeinflussen. Der Hauptfactor in der Behandlung der Herzkranken bleibt die Ordnung der Lebensweise und die Diät, die Feststellung des Arbeits- und Ernährungsmaasses, der rationelle Wechsel zwischen Ruhe und Thätigkeit.

Im Stadium der gestörten Compensation, wenn die Kräfte des Herzens erschöpft sind, wird auch die Wasserbehandlung nicht mehr helfen. Aber dann ist auch die Wirkung der medicamentösen Heilkörper gering, selbst Digitalis kann nur kurze Zeit helfen. Dann kommt der Patient noch ein und das andere Mal über die schwere Compensationsstörung hinweg, aber wie lange dauert es, dass sie wieder eintritt, und dass der Patient erliegen muss. Wir schmeicheln uns nicht mit der Hoffnung, dass wir organische Processe an Herzen durch das kalte Bad, das warme Bad, das kohlensäurehaltige Bad wesentlich beeinflussen können. Vielleicht ist es nicht unnütz darauf hinzuweisen, dass die Meinung derjenigen Herren, die da glauben, z. B. einen Spitzenstoss zurückrücken, oder eine abgelaufene Endocarditis beeinflussen zu können, doch wohl einigermaßen auf optimistischen Anschauungen beruht. Ich habe oft gesehen — das gilt von der Gymnastik auch in gewisser Weise — dass die Herren geglaubt haben, z. B. bei alten Aorteninsufficienzen, den Spitzenstoss, der in der Axillarlinie gelegen war, zurückbringen zu können. Dieser Meinung geben wir uns nicht hin. Denn wenn der Widerstand dauernd fortbesteht, der eine Dilatation verursacht hat, und der durch keine Macht der Welt wesentlich zu verringern ist, dann können wir kaum hoffen, dass wir das zurückbringen, was diesen Widerstand verschuldet hat. Es ist wohl der Eifer, mit dem solche Collegen arbeiten, anzuerkennen; aber sie dürfen die Wirkung nicht als zu gross hinstellen. Ich brauche auf diesen Punkt nicht näher einzugehen: Ich nehme wohl an, dass eine acute Dilatation der Rückbildung fähig ist; wenn ein Soldat, der zu schwer marschirt hat, eine Herzerweiterung von 2—3 cm bekommt und ruht 24 Stunden, dann geht die Dilatation zurück; wenn jemand centnerschwere Gewichte hebt, dann bekommt er eine Dilatation des linken Herzens, und ruht er 24 Stunden, dann bildet sie sich zurück. Aber das ist nur möglich, wenn die Ursache aufgehoben ist, die die Erweiterung verursacht hat.

Wenn aber die Ursache der Dilatation stets in gleicher Weise fortwirkt, wie bei den Schrumpfungen der Herzklappen oder bei der Granularatrophie der Nieren, dann glauben wir nicht, dass wir auch durch die hydrotherapeutische Einwirkung einen wesentlichen Einfluss ausüben können. Trotzdem wir das nicht glauben, wenden wir doch mit grosser Bedachtsamkeit und mit Eifer die hydrotherapeutischen Procedures auch bei organischen Herzkrankheiten an. Wir bedenken dabei, dass der

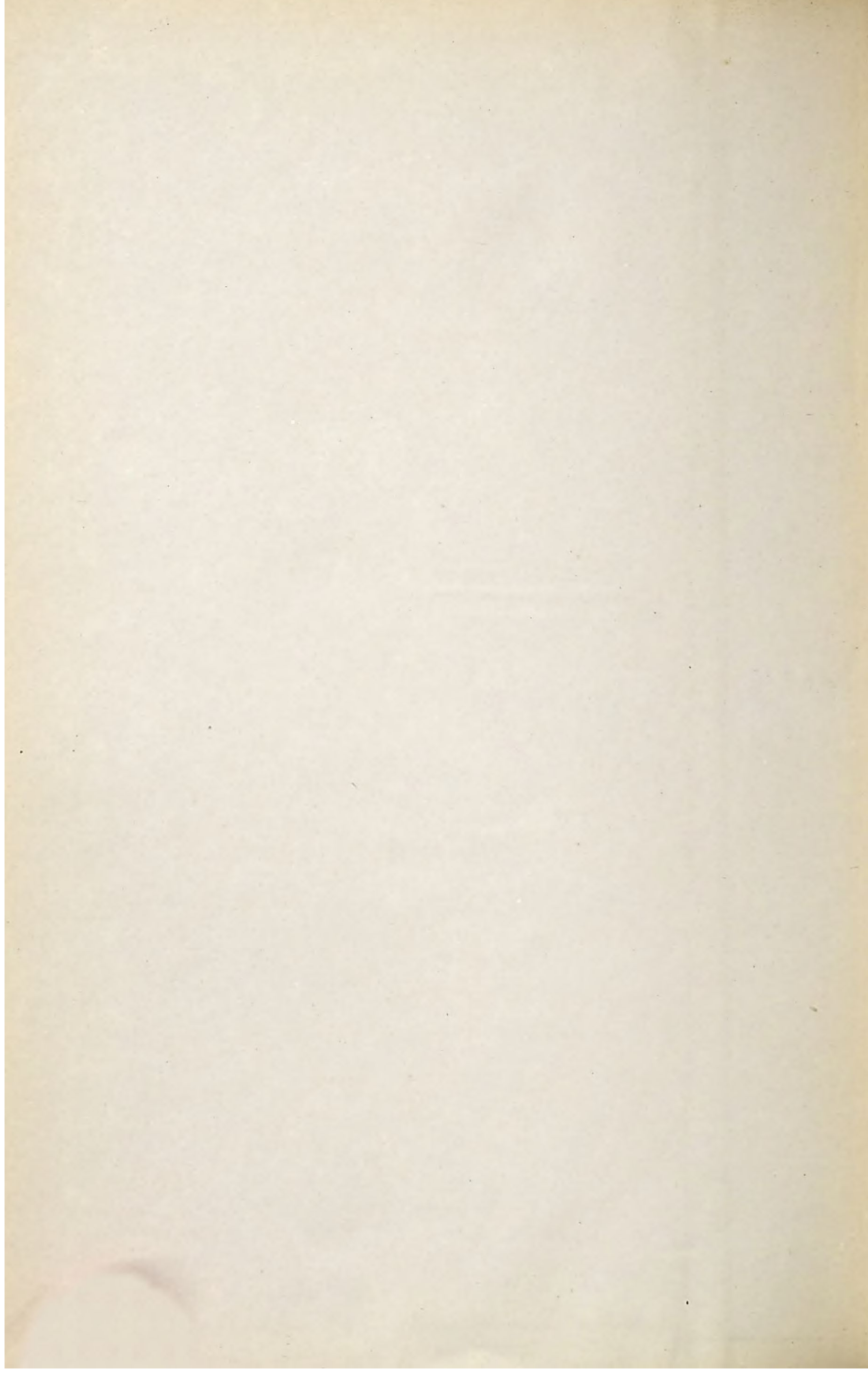
Kranke im Stadium der guten Compensation vielfach gar nicht an seinen anatomischen Veränderungen leidet, sondern dass es weit mehr nervöse Einflüsse sind, denen er unterworfen ist. Der Kranke beschäftigt sich in Gedanken viel mit seiner Krankheit, er ist von Sorge über den Ausgang erfüllt; er hat oft auch greifbare Beschwerden nervöser Art, Palpitation und Unruhe; er ist auch von dem Verlangen beseelt, irgend etwas Positives für seine Krankheit zu thun; die blosse diätetisch-hygienische Beeinflussung genügt ihm nicht. Allen diesen Ansprüchen hat die praktische Medizin zu genügen, und wenn in der That die hydrotherapeutischen Procedures vielen Herzkranken ganz ausgezeichnet bekommen, so ist wohl ziemlich sicher zu sagen, dass die Nerven solcher Kranken gestärkt werden; es kommt wohl auch in Frage, dass die Patienten selbst glauben, dass die Intensität der Krankheit durch die Behandlung verringert wird, so dass sie mit grösserer Ruhe dem Leiden gegenüberstehen; und ich möchte sagen: es hat die Hydrotherapie hier eine suggestive Wirkung, dies Wort im allerbesten Sinne gemeint, eine solche, der wir gar nicht entrathen können, und die wir gerade bei Herzkranken als sehr wesentlich ansehen müssen.

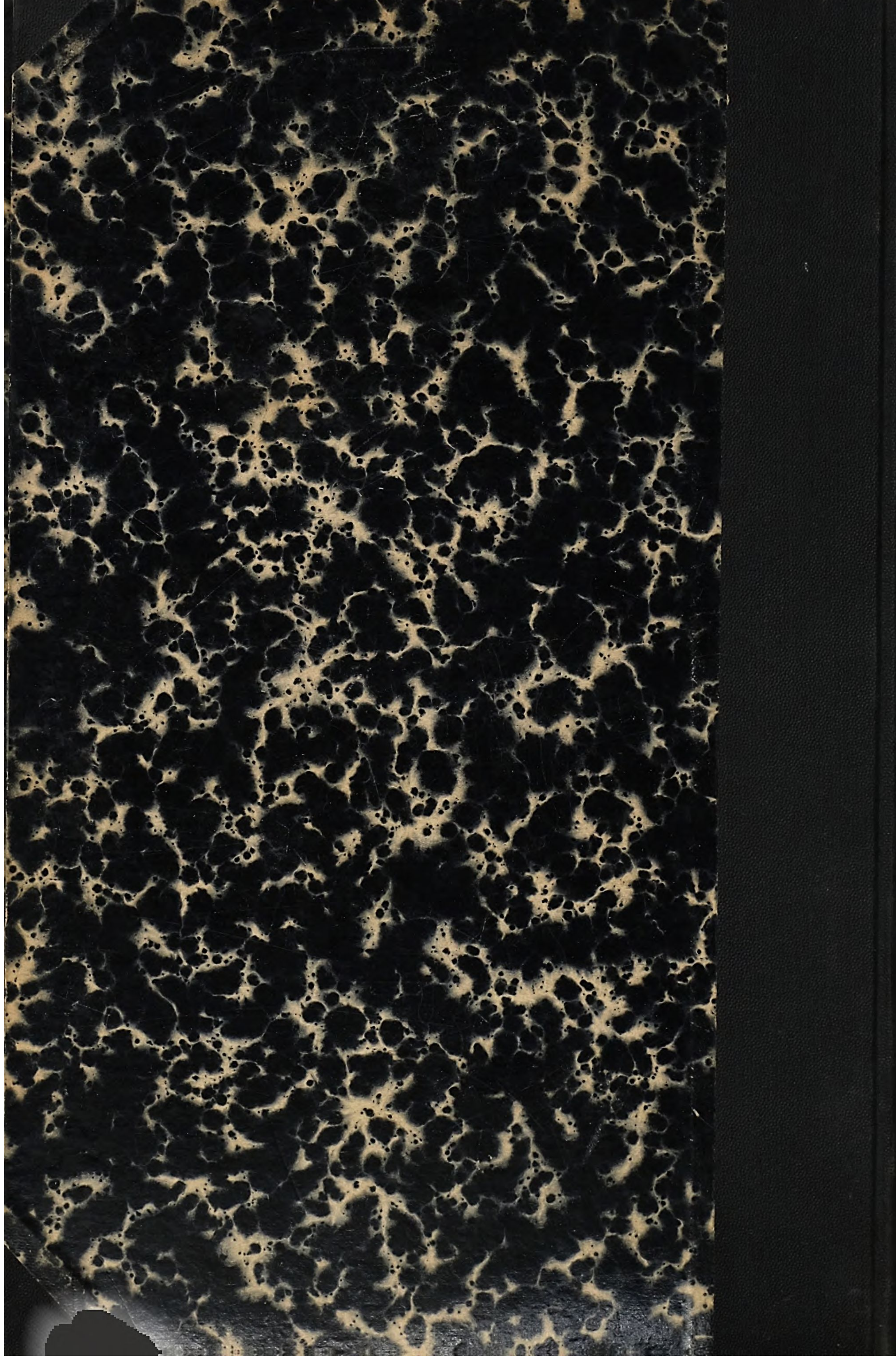
Für viel wirksamer, das heisst für objectiv wirksamer, halte ich die hydrotherapeutischen Einwirkungen bei Magen- und Darmerkrankungen. Hier handelt es sich weit öfter um solche Zustände, welche an und für sich nervöser Natur sind; es kommt hinzu, dass nervöse Begleiterscheinungen die allermeisten Krankheiten des Magen- und Darmkanals compliciren. Es giebt wohl kaum einen Kranken, der an chronischem Magenkatarrh leidet, der nicht auch über nervöse Beschwerden zu klagen hätte, so dass wir trotz sorgfältiger Untersuchung oft gar nicht im Stande sind, in einzelnen Fällen zu sagen: wo hört der Katarrh auf und wo fängt die Neurose an. Der Arzt thut hier wohl immer am besten, wenn er auf intensive Beeinflussung der Schleimhäute verzichtet und die anatomische Verbesserung der Natur überlässt, während er seine Hauptwirkung dem Nervensystem zuwendet. Hier bleibt aber die Hydrotherapie der mächtigste Factor, wenngleich auch Elektrizität, Massage und andere physikalische und medicamentöse Einwirkungen eine wesentliche Rolle spielen. Aber die Hauptwirkung hat das kalte Wasser, am besten wohl in der Weise, dass man nach warmen Bädern kalte Güsse anwendet, die aus einer gewissen Höhe in kräftigem Strahl auf das afficirte Organ applicirt werden. Hier sind die Wirkungen der Hydrotherapie direct nachweisbar. Ich habe mich gerade mit dieser Frage ausführlich beschäftigt; ich konnte feststellen, dass, wenn von 100 ccm Oel in 2 Stunden bloss 30 ccm aus dem Magen in den Darm hinausbefördert werden, nach 14 Tagen hydrotherapeutischer Beeinflussung 60—70 ccm Oel in 2 Stunden in den Darm treten, so dass es zweifellos ist, dass die motorische Thätigkeit durch die Behandlung erhöht wird.

In gleicher Weise vermag die Hydrotherapie bei Darmkrankheiten ganz wesentliche Einwirkungen auszuüben, und ich will nur ganz kurz sagen, dass wir die mannigfaltigsten pathologischen Zustände des Magendarmtractus, die chronischen Verstopfungen, Diarrhöen, Enteralgien mit sehr gutem Nutzem hydrotherapeutisch behandelt haben.

Die mir zur Verfügung stehende Zeit ist abgelaufen; es ist mir nicht mehr möglich, auf den Nutzen der Hydrotherapie in Krankheiten des Stoffwechsels, der Ernährung und der Blutbildung einzugehen; ich möchte noch betonen, dass ich in allen diesen Krankheiten die Hydrotherapie als ein mächtiges Anregungsmittel jeder nervösen Function betrachte und dass in ihr eine wesentliche Unterstützung jedes anderen Heilverfahrens gelegen ist.







Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine

Berlin 1896

4 Path. 188 or

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11795530-7